



Rekomendacja nr 244/2014

z dnia 17 listopada 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047825; Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047894; we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji uważa, że dostępne dowody naukowe wysokiej i średniej jakości wskazują na skuteczność mirabegronu w leczeniu objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi.

Problem zdrowotny, jaki stanowi zespół pęcherza nadreaktywnego, **dotyczy często osób w wieku senioralnym**, najczęściej kobiet. Należy podkreślić, że w tym obszarze (pęcherz nadreaktywny, OAB) nie pojawiają się innowacyjne terapie, zaś farmakoterapia stanowi jedną z ugruntowanych metod leczenia. Najlepsze efekty uzyskuje się w wyniku łącznego stosowania leczenia farmakologicznego i terapii behawioralnej, terapii zaburzeń hormonalnych, ćwiczeń fizycznych, obniżenia masy ciała, wyrównania stężenia glukozy we krwi. Warto wspomnieć, że obecnie z leczenia farmakologicznego dla populacji chorych



z zespołem OAB refundowane są tylko solifenacyna i tolterodyna w pierwszej linii leczenia, dla których w 2009 roku Rada Konsultacyjna wydała pozytywne stanowiska w sprawie finansowania ze środków publicznych. Z technologii nielekowych, ocenie Agencji podlegała jedynie neuromodulacja krzyżowa, która w 2014 roku została pozytywnie zarekomendowana przez Radę Przejrzystości i Prezesa Agencji do kwalifikacji jako świadczenie gwarantowane, w zakresie leczenia szpitalnego, w zmodyfikowanym zakresie wskazań obejmujących leczenie: nadreaktywności pęcherza moczowego oraz niedoczynności mięśnia wypieracza u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej. W przypadku mirabegronu, opinie członków Rady Przejrzystości były podzielone.

Istotnym jest fakt, że eksperci praktyki klinicznej poproszeni przez Agencję o przekazanie opinii (Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii dla woj. mazowieckiego oraz woj. małopolskiego) uważają zgodnie, że mirabegron (Betmiga) powinien być finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, ponieważ jest skuteczną formą farmakoterapii w leczeniu objawów zespołu OAB, z korzystnym profilem bezpieczeństwa z uwagi na inny mechanizm działania leku niż leki antymuskarynowe, stanowiąc jednocześnie jedyny dostępny na rynku produkt leczniczy będący agonistą receptorów beta-3-adrenergicznych.

Również odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie mirabegronu w II linii terapii w leczeniu pęcherza nadreaktywnego lub nietrzymania moczu. W szczególności **zalecenia NICE** jednoznacznie wskazują na zasadność stosowania mirabegronu w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia, istnienia przeciwwskazań lub wystąpienia nieakceptowalnych efektów ubocznych leków stosowanych w terapii I linii pęcherza nadreaktywnego lub nietrzymania moczu.

Należy mieć również na uwadze, iż częstym zjawiskiem wśród pacjentów przyjmujących leki starszej generacji jest lekooporność, rozwijająca się po kilku miesiącach ich stosowania.

W związku z powyższym Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ze środków publicznych leku w II linii leczenia chorych z OAB, zgodnie z wytycznymi NICE, przy jednoczesnym wykluczeniu stanów zapalnych pęcherza moczowego i dróg moczowych, nowotworów pęcherza moczowego i dróg rodnych, a także przerostu prostaty.

Jednocześnie Prezes jest zdania, że koszt wnioskowanej terapii nie powinien znacząco odbiegać od kosztów terapii pierwszej linii leczenia, w szczególności terapii solifenacyną. Prezes widzi także potrzebę **pogłębienia instrumentu podziału ryzyka**. Aktualna propozycja wnioskodawcy w tym zakresie, skutkująca wciąż wysokim obciążeniem budżetu płatnika publicznego z tytułu refundacji leku, jest nieadekwatna do uzyskiwanych efektów terapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego, dla którego podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

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

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach odrębnej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Nadreaktywność pęcherza (ang. *Overactive Bladder*, OAB) to stan, w którym występują: częstomocz, parcia naglące i nietrzymanie moczu typu parcia naglącego.

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

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

Opis wnioskowanego świadczenia

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 adenozymonofosforanu (cAMP) w tkance pęcherza moczowego szczurów i wykazywał działanie zmniejszające napięcie mięśni pęcherza moczowego na funkcjonalnych modelach pęcherza moczowego szczura. W badaniach na modelach pęcherza nadreaktywnego szczura mirabegron powodował zwiększenie średniej objętości pojedynczej mikcji i zmniejszenie częstości skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego. W badaniu na modelu małpim, mirabegron wpływał na zmniejszenie częstości mikcji. Wyniki te wskazują, że mirabegron poprawia czynność trzymania moczu poprzez stymulację receptorów β_3 -adrenergicznych w pęcherzu moczowym.

W fazie gromadzenia moczu, gdy mocz zbiera się w pęcherzu moczowym, dominuje stymulacja układu współczulnego. Noradrenalina uwalniana jest z zakończeń nerwowych, co głównie prowadzi do aktywacji receptorów 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 zmniejszał częstość skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na objętość pojedynczej mikcji, ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego.

Wnioskowane wskazanie stanowi II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi. Wskazanie to jest węższe w stosunku do zarejestrowanego, które brzmi: objawowe leczenie naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłącymi parciami, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. *Overactive Bladder*, OAB).

Alternatywna technologia medyczna

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

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

Skuteczność kliniczna

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

- z okresem obserwacji 12 tygodni: *ARIES* (publikacja Nitti 2013a), *CAPRICORN* (publikacja Herschorn 2013), *DRAGON* (publikacja Chapple 2013b), Nitti 2013b, *SCORPIO* (publikacje Khullar 2013a i Khullar 2013b), *SYMPHONY* (publikacja Abrams 2014), Yamaguchi 2014
- z okresem obserwacji 52 tygodni: *TAURUS* (publikacja Chapple 2013a).

Włączono też jedno badanie eksperymentalne nierandomizowane – Otsuki 2013.

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

Wyniki analizy skuteczności w okresie obserwacji 12 tygodni z RCT SCORPIO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniono bezpieczeństwo stosowania MIR w okresie obserwacji równym:

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

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

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

Wyniki analizy bezpieczeństwa MIR vs PLC w okresie obserwacji 8 tygodni

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

Wyniki analizy bezpieczeństwa MIR vs PLC w okresie obserwacji 12 tygodni

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

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

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

- działania niepożądane ogółem - w metaanalizie badań *ARIES, CAPRICORN, DRAGON, SCORPIO, SYMPHONY, Yamaguchi 2014* (OR=1,14 [95% CI: 0,97; 1,33]),
- ciężkie działania niepożądane ogółem - jako wynik skumulowany badań *ARIES, CAPRICORN i SCORPIO* (OR=1,17 [95% CI: 0,39; 3,50]),
- zaburzenia układu nerwowego ogółem - w badaniu *DRAGON* (OR=1,71 [95% CI: 0,61; 4,81]),
- ból głowy - w metaanalizie badań *ARIES, CAPRICORN, DRAGON, SCORPIO* (OR=1,47 [95% CI: 0,60; 3,62]),
- zawroty głowy - w badaniu *DRAGON* (OR=6,18 [95% CI: 0,74; 51,93]),
- zaburzenia serca - w badaniu *DRAGON* (OR=7,26 [95% CI: 0,88; 59,66]),
- palpacje serca, zaburzenia rytmu zatokowego i tachykardia - w badaniu *Yamaguchi 2014* (Peto OR=7,39 [95% CI: 0,15; 372,38]),
- nadciśnienie - w metaanalizie badań *ARIES, CAPRICORN, SCORPIO i Yamaguchi 2014* (OR=1,05 [95% CI: 0,74; 1,49]),
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem - w badaniu *DRAGON* (OR=1,61 [95% CI: 0,68; 3,82]),
- zaparcia - w metaanalizie badań *DRAGON i Yamaguchi 2014* (OR=1,43 [95% CI: 0,68; 3,03]),
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania - w badaniu *DRAGON* (OR=3,07 [95% CI: 0,61; 15,45]),
- wzrost AlAT - w badaniu *Yamaguchi 2014* (OR=1,82 [95% CI: 0,60; 5,48]) i podwyższony poziom GGTP - w metaanalizie badań *DRAGON i Yamaguchi 2014* (OR=1,36 [95% CI: 0,63; 2,94]),
- wzrost tętna w badaniu *Yamaguchi 2014* (Peto OR=7,39 [95% CI: 0,15; 372,38]).

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

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

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

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

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

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

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

- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem - w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *DRAGON*, *SCORPIO*, *SYMPHONY* i *Yamaguchi 2014* (OR=1,04 [95% CI: 0,65; 1,66]),
- zakażenia dróg moczowych - w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* i *SYMPHONY* (OR=1,52 [95% CI: 0,94; 2,47]) oraz zakażenie dróg moczowych wywołane bakterią z rodzaju *Escherichia* (OR=1,04 [95% CI:0,14; 7,57]) - w badaniu *SYMPHONY*,
- ból głowy - w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* i *SYMPHONY* (OR=1,03 [95% CI: 0,67; 1,56]) i ból głowy jako zdarzenie szczególnego zainteresowania w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* (OR=1,10 [95% CI: 0,72; 1,68]),

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

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

- zdarzenia niepożądane ogółem - w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *DRAGON*, *SCORPIO*, *SYMPHONY* i *Yamaguchi 2014* (OR=0,98 [95% CI: 0,87; 1,12]),
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem - w badaniu *CAPRICORN* (OR=0,48 [95% CI: 0,20; 1,14]),
- zdarzenia niepożądane o ciężkim, umiarkowanym i łagodnym nasileniu - jako wynik skumulowany z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (odpowiednio OR=0,92 [95% CI: 0,62; 1,38]; 0,99 [95% CI: 0,81; 1,20] i 0,99 [95% CI: 0,84; 1,17]),
- zakażenie górnych dróg oddechowych - w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* oraz *SYMPHONY* (OR=0,96 [95% CI: 0,51; 1,81]),
- zapalenie zatok - w badaniu *ARIES* (OR=0,92 [95% CI: 0,37; 2,29]),
- nadwrażliwość - jako zaburzenia układu immunologicznego w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* (OR=0,95 [95% CI: 0,64; 1,40]),
- suchość w jamie ustnej - w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* i *SYMPHONY* (OR=0,84 [95% CI: 0,50; 1,42]),

- nudności (OR=0,59 [95% CI: 0,21; 1,62]) i ból pleców (OR=0,43 [95% CI: 0,13; 1,41]) – w badaniu *CAPRICORN* a także ból pleców jako wynik skumulowany badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (OR=0,61 [95% CI: 0,31; 1,18]),
- zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji o co najmniej 150 ml względem wartości wyjściowej pleców - jako wynik skumulowany badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (OR=0,40 [95% CI: 0,13; 1,28]),
- zatrzymanie moczu jako zdarzenie szczególnego zainteresowania - w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (OR=0,25 [95% CI: 0,05; 1,18]),
- zmęczenie - w badaniu *SYMPHONY* (Peto OR=0,14 [95% CI: 0,003; 7,08]),
- wydłużenie odstępu QTc na podstawie EKG - w badaniu *SYMPHONY* (Peto OR=0,14 [95% CI: 0,003; 7,08]).

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

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

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

W publikacji *Kuo 2014*, włączonej do analizy przez analityków Agencji, podano częstość występowania określonych zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych w I linii leczenia OAB. W wyniku przeprowadzonych obliczeń, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania: zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych takich jak: suchość w ustach, zaparcia, zapalenie nosogardzieli, zawrotów głowy, zapaści, zgonów, nadciśnienia, zaburzeń serca, a także działań niepożądanych i poważnych działań niepożądanych pomiędzy grupą leczoną MIR a leczoną PLC w okresie obserwacji 12 tygodni.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w okresie obserwacji 52 tygodni

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie RCT *TAURUS* wykazały, że, w trakcie 52 tygodni obserwacji, podczas leczenia MIR 50 mg/dzień odnotowano 3 zgony na 812 osób poddanych analizie bezpieczeństwa.

Działania niepożądane wystąpiły z częstością 26,2%, zaś ciężkie działania niepożądane – 1,2%. Wśród działań niepożądanych raportowano: nadciśnienie tętnicze (5,3%), suchość w jamie ustnej (2,5%) oraz zaparcia i ból głowy (po 2,2%),

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u 59,7% osób, w tym zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu – w 27,3%, o umiarkowanym nasileniu – w 26,1%, zaś o ciężkim nasileniu – w 6,3% przypadków. Najczęściej (częściej niż w 4% przypadków) raportowano: nadciśnienie tętnicze (9,2%), zakażenia dróg moczowych (5,9%) i bóle głowy (4,1%).

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

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

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

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawili też wyniki raportu PSUR/PBRER 2013.

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), w której

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę jest „określenie opłacalności stosowania w Polsce mirabegronu (nazwa handlowa Betmiga) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, finansowanego w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę”.

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-żyteczności dla porównania terapii mirabegronem z placebo (tj. z odstępianiem od leczenia przyczynowego), w 4-letnim horyzoncie czasowym, w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) oraz w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent). W ramach

analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Uwzględniono bezpośrednio różniące koszty medyczne, tj. koszty produktu leczniczego Betmiga i koszt środków absorpcyjnych. Nie uwzględniano kosztów nieróżniących i kosztów pośrednich (kosztów utraconej produktywności).

Przy wnioskowaniu na podstawie wyników analizy, zarówno wnioskodawcy jak i Agencji, należy mieć na uwadze, że model zakłada dawkowanie mirabegronu 50 mg/dobę (tj. 1 tabl. x 50 mg / dobę lub 2 tabl. x 25 mg/dobę), co przy przyjęciu jednakowej ceny zbytu netto za opakowanie dla obu prezentacji, powoduje podwojenie kosztu leku dla prezentacji 25 mg uwzględnianego w wariantach analizy dla tej prezentacji oraz obu prezentacji (przy uwzględnieniu średniego kosztu ważonego udziałami w rynku). Przyjmowanie MIR dwa razy dziennie po 25 mg w ogólnej populacji chorych z OAB jest możliwe, ale wydaje się mało prawdopodobne z uwagi na koszty.

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

Mając na uwadze powyższe, najbardziej prawdopodobnym oszacowaniem wydaje się oszacowanie dla prezentacji 50 mg, które przedstawiono poniżej.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności – obliczenia wnioskodawcy

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

Z perspektywy płatnika publicznego, w analizowanym horyzoncie czasowym, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii mirabegronem z odstępieniem od leczenia przyczynowego, w wariancie bez uwzględnienia RSS, wynosi dla prezentacji 50 mg 74 452,56 zł/QALY, zaś w wariancie z uwzględnieniem RSS 71 678,64 zł/QALY.

Z perspektywy wspólnej, w analizowanym horyzoncie czasowym, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii mirabegronem z odstępieniem od leczenia przyczynowego, w wariancie bez uwzględnienia RSS, wynosi dla prezentacji 50 mg 101 319,31 zł/QALY, zaś w wariancie z uwzględnieniem RSS 98 545,39 zł/QALY.

W związku ze zmianą wysokości progu opłacalności kosztowej Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia. Przy wartości ICUR oszacowanej przez wnioskodawcę i progu opłacalności wynoszącym aktualnie 119 577 zł, w populacji ogólnej pacjentów z OAB, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Betmiga 50 mg wyniosła od 161,37 zł do 229,15 zł, w zależności od przyjętej perspektywy oraz wariantu uwzględniającego bądź nieuwzględniającego RSS. Natomiast oszacowania ceny progowej zbytu netto Betmiga 25 mg będą takie same jak dla prezentacji Betmiga 50 mg.

Analiza wrażliwości wykazała, że parametry, dla których przyjęcie jednej ze skrajnych wartości powoduje zmianę wniosku względem podstawowej analizy ekonomicznej to:

- zmniejszenie do minimum średniej zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę wśród osób leczonych MIR;
- zwiększenie do maksimum średniej zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę wśród osób u których odstąpiono od leczenia przyczynowego;
- zmniejszenie do minimum średniej zmiany liczby mikcji na dobę wśród osób leczonych MIR;

- zwiększenie do maksimum średniej zmiany liczby mikcji na dobę wśród osób, u których odstąpiono od leczenia przyczynowego.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności – obliczenia własne Agencji

Ze względu na stwierdzenie nieprawidłowości w obliczeniach liniowych wartości użyteczności na podstawie publikacji *Hakkaart 2009 i Kobelt 1998* oraz błędne założenia dot. braku wartości użyteczności dla „osób zdrowych” dla analizy podstawowej wnioskodawcy, Agencja przeprowadziła obliczenia własne dla populacji ogólnej pacjentów z OAB (dawkowanie 50 mg/dobę).

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

Według obliczeń Agencji, dla populacji ogólnej pacjentów z OAB (dawkowanie 50 mg/dobę), w analizowanym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii mirabegronem z odstąpieniem od leczenia przyczynowego, w wariancie bez uwzględnienia RSS wynosi dla prezentacji 50 mg 96 167,89 zł/QALY, zaś w wariancie z uwzględnieniem RSS 92 584,91 zł/QALY.

Według obliczeń Agencji, dla populacji ogólnej pacjentów z OAB (dawkowanie 50 mg/dobę), z perspektywy wspólnej, w analizowanym horyzoncie czasowym, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii mirabegronem z odstąpieniem od leczenia przyczynowego, w wariancie bez uwzględnienia RSS wynosi dla prezentacji 50 mg 130 870,77 zł/QALY, zaś w wariancie z uwzględnieniem RSS 127 287,80 zł/QALY.

Przy wartości ICUR oszacowanej przez Agencję i progę opłacalności wynoszącym aktualnie 119 577 zł, w populacji ogólnej pacjentów z OAB, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Betmiga 50 mg wyniosła od 127,04 zł do 177,72 zł, w zależności od przyjętej perspektywy oraz wariantu uwzględniającego bądź nieuwzględniającego RSS. Natomiast oszacowania ceny progowej zbytu netto Betmiga 25 mg będą takie same jak dla prezentacji Betmiga 50 mg.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

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

Wnioskodawca oszacował wielkość populacji docelowej na podstawie danych refundacyjnych NFZ i prognoz dla solifenacyny i założył, że produkt Betmiga będzie przejmował udziały w rynku braku leczenia przyczynowego w omawianym wskazaniu w kolejnych latach analizy odpowiednio na poziomie [redacted]. Wobec powyższego, liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia

będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku, wynosi dla wariantu podstawowego analizy: [] pacjentów w I roku, [] w II roku i [] w III roku.

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasu (lata 2015-2017), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), z uwzględnieniem tych samych kategorii kosztów i założeń modelu, co w analizie ekonomicznej. Ponieważ model w analizie ekonomicznej zakłada dawkowanie mirabegronu 50 mg/dobę (tj. 1 x 50 mg / dobę lub 2 x 25 mg / dobę), co, przy przyjęciu jednakowej ceny zbytu netto za opakowanie dla obu prezentacji, powoduje podwojenie kosztu leku dla prezentacji 25 mg uwzględnianego w wariantach analizy dla tej prezentacji oraz obu prezentacji (przy uwzględnieniu średniego kosztu ważonego udziałami w rynku). Przyjmowanie MIR dwa razy dziennie po 25 mg w ogólnej populacji chorych z OAB jest możliwe, ale wydaje się mało prawdopodobne z uwagi na koszty.

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

Mając na uwadze powyższe, najbardziej prawdopodobnym oszacowaniem wydaje się oszacowanie dla prezentacji 50 mg, które przedstawiono poniżej.

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

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

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

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

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Prezes Agencji uznaje zaproponowany instrument podziału ryzyka (RSS) za niewystarczający. Aktualna propozycja wnioskodawcy, []

[redacted], nie ogranicza wydatków płatnika w istotny sposób. W ocenie Prezesa wymagane byłoby pogłębienie [redacted], tak aby terapia mirabegronem była efektywna kosztowo i jednocześnie koszt tej terapii był zbliżony do kosztów terapii solifenacyną.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

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

Zaproponowane poprzez wnioskodawcę rozwiązanie spowoduje oszczędności w budżecie płatnika publicznego w wysokości od 15,83 mln zł do 17,80 mln zł, co przy szacowanych maksymalnych wydatkach ponoszonych w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktu leczniczego Betmiga, pozwoli zaoszczędzić w budżecie płatnika kwotę od 10,67 mln zł do 6,98 mln zł bez RSS (z RSS od 10,86 mln do 7,38 mln zł).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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

Wytyczne American Urological Association (AUA 2014) rekomendują stosowanie mirabegronu w II linii leczenia OAB. Jeżeli pacjent doświadcza nieodpowiedniej kontroli objawów lub nieakceptowalnych efektów ubocznych w terapii jednym lekiem antymuskarynowym, rekomendują zmianę dawki lub sugerują wypróbować inny lek antymuskarynowy lub inhibitor receptorów adrenergicznych β_3 .

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) wydał w 2013 roku dwa dokumenty:

- Wytyczne dotyczące leczenia nietrzymania moczu u kobiet,
- Wytyczne dotyczące stosowania mirabegronu w objawach pęcherza nadreaktywnego.

Pierwsze wymienione wytyczne NICE (dla nietrzymania moczu u kobiet) precyzują, że u chorych, u których stosowanie leków antymuskarynowych jest przeciwwskazane, nie jest ono skuteczne lub na skutek ich stosowania wystąpiły nieakceptowalne efekty uboczne możliwe jest zastosowanie mirabegronu.

Wytyczne NICE dla pęcherza nadreaktywnego rekomendują stosowanie w II linii leczenia mirabegronu (leku, który nie ma lepszej efektywności względem leków antymuskarynowych natomiast ma inny profil działań niepożądanych) jako leczenia opcjonalnego, w przypadku, gdy leki antymuskarynowe są przeciwwskazane, nie obserwuje się efektu klinicznego po ich zastosowaniu lub ich działania niepożądane są nieakceptowalne dla danego pacjenta. Osoby, które są w trakcie

przyjmowania mirabegronu, a nie należą do populacji, która została opisana wyżej, powinny kontynuować leczenie do czasu, kiedy oni sami lub lekarz prowadzący nie stwierdzą, że trzeba je przerwać. Rekomendowana jest dawka 50 mg, a w przypadku niewydolności wątroby – 25 mg.

Polskie Zalecenia Zespołu Ekspertów wydane w 2014 r. wskazują, że w II linii leczenia, jeżeli leczenie lekami antymuskarynowymi jest nieskuteczne (słabo skuteczne), bądź powoduje inne niepożądane z medycznego punktu widzenia objawy kliniczne, rekomendowane jest zastosowanie z wyboru mirabegronu (jedyne zarejestrowany preparat beta-3-adrenomimetyczny).

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

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

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

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

Rozpatrywany lek prezentacja 50 mg jest finansowany w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Grecja, Słowacja), a w 6 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. We wspomnianych krajach lek jest finansowany z 75% oraz 93,31% odpłatnością (odpowiednio: Grecja, Słowacja).

Na Słowacji finansowanie leku Betmiga prezentacja 50 mg jest ograniczone do pacjentów z objawami OAB w II linii leczenia, u których wystąpiła nietolerancja na wcześniej stosowane leki. Jeżeli po trzech miesiącach stosowania mirabegronu nie nastąpi poprawa, dalsze leczenie nie jest refundowane. Do wypisania leku refundowanego prawo mają lekarze urologi i ginekolodzy. W żadnym z rozpatrywanych krajów o zbliżonym do Polski PKB *per capita* nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.09.2014r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-197(1)/MKR/14 i MZ-PLR-4610-198(1)/MKR/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa

w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047825; Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047894, we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 342/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Betmiga (mirabegron) (EAN: 5909991047825) we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 343/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Betmiga (mirabegron) (EAN: 5909991047894) we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 342/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Betmiga (mirabegron) (EAN: 5909991047825) we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 343/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Betmiga (mirabegron) (EAN: 5909991047894) we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi
3. Raport nr AOTM-OT-4350-35/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Betmiga (mirabegron) we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi. Analiza weryfikacyjna.