



IGNORANTIA NOCET

Betmiga[®] (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 15 października 2018 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 15.10.2018 r. analiza ekonomiczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.14.2018.KB_EL.4.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

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	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
5.1. Skuteczność kliniczna	15
5.2. Profil bezpieczeństwa	16
6. Technika analityczna.....	16
7. Modelowanie.....	18
7.1. Struktura modelu.....	18
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	20
7.3. Jakość życia w modelu.....	23
7.4. Horyzont czasowy w modelu	26
7.5. Dyskontowanie.....	27
8. Analiza kosztów.....	28
8.1. Koszt leków oraz wyrobów medycznych	29
8.1.1. Zużycie zasobów.....	29
8.1.2. Ceny leków oraz środków absorpcyjnych	31

8.2. Całkowity koszt różniący	33
9. Założenia i dane wejściowe	34
10. Wyniki analizy	36
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	36
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	38
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	41
11.1. Analiza wartości skrajnych	41
11.2. Analiza scenariuszy	50
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	57
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	59
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	59
13. Walidacja modelu	61
13.1. Walidacja wewnętrzna	61
13.2. Walidacja konwergencji	65
13.3. Walidacja zewnętrzna	68
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	70
15. Ograniczenia i założenia	70
16. Dyskusja	73
17. Załączniki	75
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	75
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	75

17.1.2. Strategia wyszukiwania	75
17.1.3. Selekcja badań.....	76
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	78
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	78
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	84
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	84
17.2.2. Strategia wyszukiwania	85
17.2.3. Selekcja badań.....	86
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	88
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	88
17.3. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu	88
17.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	93
17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	94
18. Spis tabel	96
19. Spis rysunków	100
20. Bibliografia.....	101

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AW	analiza wrażliwości
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsza opieka wspomagająca
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CYP3A	cytochrom P450, rodzina 3, podrodzina A
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
EQ-VAS	ang. <i>European Quality - Visual Analogue Scale</i> – wynik europejskiego kwestionariusza do oceny jakości życia w 5 aspektach przedstawiony na skali wizualnej
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
KM	krzywa <i>Kapłana-Meiera</i>
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MIR	mirabegron
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> , brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PKB	Produkt Krajowy Brutto

Skrót	Rozwinięcie
PLC	placebo
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SOL	solifenacyna
TOL	tolterodyna
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce mirabegronu (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 na receptę”. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- ⊗ Dorośli chorzy na zespół pęcherza nadreaktywnego, którzy byli wcześniej leczeni lekami antymuskarynowymi.

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.

Chorzy po niepowodzeniu leczenia farmakologicznego lekami antycholinergicznymi, nie mają obecnie żadnej alternatywnej opcji terapeutycznej. Finansowanie mirabegronu w ramach *Wykazu leków refundowanych* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego. W aktualnej sytuacji po niepowodzeniu I linii leczenia farmakologicznego, chorzy otrzymują jedynie środki absorpcyjne. Po objęciu refundacją mirabegronu, będzie to ostatnia możliwość leczenia farmakologicznego dla chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego. Jediną opcją terapeutyczną chorych z populacji docelowej w przypadku niepowodzenia farmakoterapii, w szczególnych przypadkach, jest kosztowne leczenie inwazyjne, na które nie zdecyduje się każdy pacjent.

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

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jej limitu finansowania.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie mirabegron porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. brakiem leczenia przyczynowego.

Do oceny opłacalności stosowania mirabegronu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych, w których bezpośrednio porównano mirabegron vs. placebo: *Hakkart 2008 oraz Kobelt 1998*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model Markowa. W modelu uwzględniono dane kosztowe, dane dotyczące jakości życia oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów, tj. koszty bezpośrednio medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących). Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych), wyznaczono na podstawie kosztu leku Betmiga®, kosztu środków absorpcyjnych (pieluchomajtek) oraz danych literaturowych w zakresie aktualnej praktyki klinicznej. Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Podmiotu odpowiedzialnego. Koszty środków absorpcyjnych wyznaczono na podstawie *Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie*.



[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 8-letnim horyzoncie czasowym.

W niniejszym opracowaniu zaprezentowano wyniki analizy przeprowadzonej dla obu prezentacji leku Betmiga® 50 mg, 30 tabl. oraz Betmiga® 25 mg, 30 tabl, uwzględniając ich średni ważony udział w terapii. Lek w niższej dawce stosowany jest w grupie chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek oraz łagodną niewydolnością wątroby² oraz ciężką niewydolnością nerek oraz umiarkowaną niewydolnością wątroby.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością oraz wielokierunkową analizę wrażliwości.

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[REDACTED]

² Stosujący jednocześnie silne inhibitory CYP3A

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Mirabegron jest jedyną opcją w II linii leczenia farmakologicznego, która może być dostępna dla chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego po niepowodzeniu leczenia lekami antymuskarynowymi. Zastosowanie mirabegronu związane jest z konkretnymi istotnymi korzyściami zdrowotnymi w zakresie redukcji liczby epizodów nietrzymania moczu oraz liczby mikcji w ciągu doby, które wpływają na poprawę jakości życia chorych. W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie mirabegronu zamiast braku leczenia przyczynowego jest droższe (brak leczenia przyczynowego nie generuje kosztów związanych z lekiem).

[REDACTED]

[Redacted content]

Finansowanie mirabegronu u dorosłych chorych w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego po uprzednim leczeniu lekami w ramach *Wykazu leków refundowanych* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego. Aktualnie chorzy nie mają możliwości skorzystania z alternatywnej terapii farmakologicznej po niepowodzeniu leczenia lekami antymuskarynowymi dostępnymi w I linii leczenia, otrzymując jedynie środki absorpcyjne, gdyż nie każdy pacjent decyduje się na leczenie inwazyjne.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce mirabegronu (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”. Obecnie mirabegron nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego, uprzednio leczeni lekami antymuskarynowymi.

Interwencja:

- ⊕ mirabegron (MIR).

Komparator:

- ⊕ placebo (PLC) w badaniach klinicznych, a w praktyce klinicznej odstępianie od leczenia przyczynowego.

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊕ liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę,
 - ⊕ liczby mikcji na dobę.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego [10].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [10, 11].

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na zmodyfikowanym modelu³, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla mirabegronu względem placebo, stosowanych w Polsce w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life years*). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [10] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym dotyczącym jakości życia.

Wyniki opłacalności wyznaczone w oparciu o stworzony model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*⁴, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [38])
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [34].

³ Zmodyfikowano model, który od podstaw (model wykonany *de novo*) został stworzony na potrzeby analizy ekonomicznej dla leku Betmiga® w 2014 roku [18]. Porównanie założeń oraz wyników modelu i jego zmodyfikowanej wersji, zostało zawarte w rozdziale dotyczącym walidacji – rozdział 13.2.

⁴ 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

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [2, 34].

W analizie uwzględniono 8-letni horyzont czasowy. Uzasadnienie przedstawiono w rozdziale dotyczącym modelowania (rozdział 7.4).

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu bezpośrednim mirabegronu z placebo skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę,
- ⊕ liczba mikcji na dobę.

Spośród powyższych, oba okazały się punktami końcowymi różniącymi porównywane interwencje w sposób istotny statystycznie.

Skuteczność kliniczną w *Analizie klinicznej* oceniano na podstawie dwóch publikacji: *Khullar 2013b* (badanie *SCORPIO*) [21] oraz metaanalizy *Raport STA 2013* [12]. Jakość danych pochodzących z metaanalizy oceniono jako średnią, natomiast jakość danych z badania *Khullar 2013b* jako wysoką, w związku z czym do modelu podstawowego włączono wyniki skuteczności z badania *Khullar 2013b*.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki zdrowotne zaczerpnięte z *Analizy klinicznej* [10]. W badaniu *Khullar 2013b* oraz w metaanalizie określono zmianę w liczbie epizodów nietrzymania moczu i mikcji po 12 tygodniach terapii, w grupie chorych przyjmujących mirabegron i placebo, wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi.

Tabela 1.

Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 12 tygodni, na podstawie badania *Khullar 2013b* i metaanalizy *Raport STA 2013*

Badanie	Punkt końcowy	MIR	PLC	MD (95% CI)	IS
		Zmiana (SD)	Zmiana (SD)		
<i>Khullar 2013b</i> (SCORIPO)	Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę	-1,48 (1,92)	-1,0 (1,94)	-0,48 (-0,90; -0,06)	TAK
	Zmiana liczby mikcji na dobę	-1,74 (2,48)	-1,06 (2,47)	-0,68 (-1,12; -0,24)	TAK
<i>Raport STA 2013</i>	Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę	-1,49 (1,98)	-0,92 (1,98)	-0,57 (-0,81; -0,33)	TAK
	Zmiana liczby mikcji na dobę	-1,67 (2,57)	-0,93 (2,57)	-0,74 (-1,01; -0,47)	TAK

SD (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe

MD (ang. *mean difference*) – różnica średnich

IS – istotność statystyczna

Źródło: opracowanie własne

We włączonej do *Analizy klinicznej* publikacji *Chapple 2013a* (badanie *TAURUS*) [4], raportującej wyniki zdrowotne (liczbę epizodów nietrzymania moczu na dobę) pacjentów leczonych mirabegronem, po roku terapii zauważono, że efekt zdrowotny uzyskuje się już na początku leczenia i nie zmienia się on w okresie obserwacji. W związku z powyższym również w niniejszej analizie założono natychmiastowy i stały efekt zdrowotny.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora wykorzystano sumę liczby epizodów nietrzymania moczu oraz mikcji na dobę jako łączną liczbę symptomów. Wariant uwzględniający tylko jeden z punktów końcowych włączono do analizy wrażliwości.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [10] nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorem. Na tej podstawie założono, że mirabegron i brak leczenia przyczynowego mają porównywalny profil bezpieczeństwa.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników

zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, z ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Z uwagi na przyjęty brak bezpośredniego wpływu MIR na przeżycie chorych w analizie odstąpiono od oszacowania współczynnika ICER (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*⁵ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [34, 37].

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wykonano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [36]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [3837]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013—2015* [28] PKB per capita wyniosło w Polsce 44 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **134 514 PLN**.

⁵ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania mirabegronu vs. brak leczenia przyczynowego w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [10] wyznaczono krzywą ważoną, która określa zmienne w czasie prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia mirabegronem.

7.1. Struktura modelu

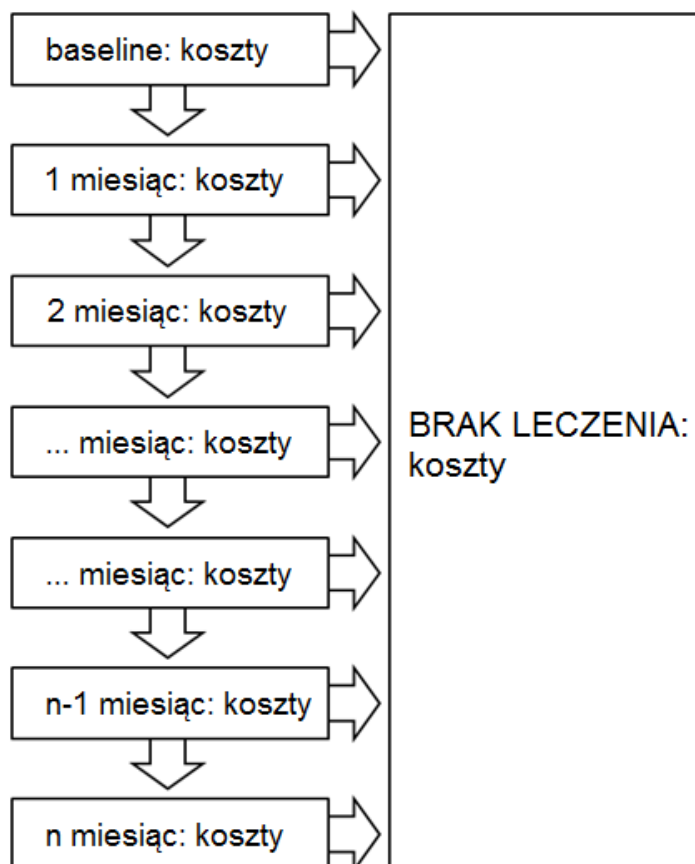
Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [2]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Zbudowany model opiera się na wynikach zdrowotnych zaczerpniętych z *Analizy klinicznej* (liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę oraz liczba mikcji na dobę) i wartościach jakości życia zaczerpniętych z publikacji *Hakkaart 2009* [14] oraz *Kobel 1998* [23]. Uwzględniono, że zagregowaną miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 17.1.5. Model zakłada stały efekt zdrowotny i jakość życia w czasie, zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji, jak i w ramieniu braku leczenia przyczynowego.

Model operuje na średnich wartościach kosztów ponoszonych w kolejnych cyklach modelu, dla obu porównywanych terapii, w warunkach polskiej praktyki klinicznej. Za kolejne stany modelu można więc przyjąć kolejne jego cykle o długości jednego miesiąca. Prawdopodobieństwo przejścia do kolejnego cyklu wiąże się z prawdopodobieństwem dyskontynuacji terapii, co oznacza, że przy każdym przejściu pacjent może przerwać terapię mirabegronem z prawdopodobieństwem równym odsetkowi dyskontynuacji (opisany w dalszej części opracowania – rozdział 7.2).

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

W modelu chorzy podejmują terapię mirabegronem lub odstępują od leczenia przyczynowego. W przypadku braku leczenia przyczynowego 100% chorych korzysta jedynie ze środków absorpcyjnych w całym horyzoncie czasowym analizy. W ramieniu leczenia mirabegronem początkowo 100% pacjentów otrzymuje lek oraz środki absorpcyjne. Następnie w każdym cyklu część chorych zaprzestaje terapii mirabegronem (zgodnie z prawdopodobieństwem dyskontynuacji, opisanym poniżej w rozdziale 7.2) i korzysta już jedynie ze środków absorpcyjnych. Zarówno w ramieniu mirabegronu, jak i braku leczenia przyczynowego, zużycie środków absorpcyjnych jest równe liczbie epizodów nietrzymania moczu. Chorzy zaprzestający leczenia mirabegronem uzyskują wyniki zdrowotne (oraz użyteczności stanu zdrowia) właściwe dla braku leczenia przyczynowego.

Lek Betmiga® podaje się codziennie, przez co parametr ten nie warunkuje długości cyklu. Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie* [35] rozliczenie zużycia środków absorpcyjnych wykonuje się w ujęciu miesięcznym. W związku z tym w modelu przyjęto długość cyklu równą 1 miesiąc. W ramach modelowania nie uwzględniono korekty połowy cyklu uznając, iż długość cyklu jest na tyle krótka, by różnice pomiędzy dla początku i końca cyklu były pomijalnie małe. Za brakiem zastosowania korekty połowy cyklu przemawia również fakt, iż lek podawany jest codziennie, a efekt uzyskany dzięki leczeniu jest natychmiastowy.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

W celu określenia czasu dyskontynuacji terapii mirabegronem w analizowanym wskazaniu przeszukano bazy medyczne i zasoby Internetu. Odnaleziono zbiór publikacji zawierający krzywe przeżycia *Kapłana-Meiera* (zwane dalej krzywymi KM) określające dyskontynuację leczenia w czasie dla pacjentów stosujących mirabegron⁶: *Wagg 2015a* [43], *Wagg 2015b* [41], *Nitti 2016* [27], *Chapple 2017* [5], *Kato 2017a* [19], *Kato 2017b* [20], *Martan 2017* [25] oraz *Wagg 2017* [44].

⁶ W przeglądzie i doborze danych brano pod uwagę pacjentów stosujących MIR po wcześniejszym leczeniu lekami antymuskarynowymi

⁷

[Redacted text block]



7.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w modelu, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (Wytyczne AOTMiT) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [2, 26]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS) (ang. *European Quality - Visual Analogue Scale*). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy,

ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Przedstawione w *Analizie klinicznej* wyniki zdrowotne dotyczyły zarówno liczby mikcji, jak i liczby epizodów nietrzymania moczu. W wykonanym przeglądzie do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie dziewięć publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych z pęcherzem nadreaktywnym. Ze względu na fakt, że tylko część z badań zawierała wartości życia dla obu uwzględnionych w modelu wyników zdrowotnych lub współczynniki pozwalające na oszacowanie wartości jakości życia dla obu tych symptomów, ostatecznie w analizie uwzględniono pięć publikacji. [REDACTED]

Do obliczenia liczby symptomów na dobę w ramieniu mirabegronu i braku leczenia przyczynowego za pomocą efektu zdrowotnego (zmiany liczby symptomów) konieczne było określenie wartości początkowej. W badaniu *Khullar 2013b* [21] autorzy posłużyli się analizą kowariancji, do której włączyli wartość początkową jako zmienną. Oznacza to, że efekty przedstawione w *Analizie klinicznej* obliczono za pomocą średnich skorygowanych, a więc po oddzieleniu wpływu wartości początkowej na efekt zdrowotny [10]. W związku z powyższym, do modelu należy przyjąć wartość początkową jednakową dla obu ramion. Za wartość tę przyjęto średnią z wartości początkowych, przedstawionych w badaniu *Khullar 2013b*, ważoną liczbą osób uwzględnionych w poszczególnych ramionach tego badania. Średnia ta wyniosła 3,14 epizodów nietrzymania moczu na dobę oraz 11,90 mikcji na dobę.

Poniższa tabela przedstawia liczby symptomów uwzględnione w modelu, obliczone na podstawie wartości początkowych oraz efektów zdrowotnych, przedstawionych w rozdziale 5.1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 5. Oszacowane wartości jakości życia EQ-5D w zależności od stopnia

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

zaawansowania symptomów wykorzystane w analizie wrażliwości

Metodyka publikacji dotyczących jakości życia chorych odnalezionych w przeglądzie systematycznym i uwzględnionych w analizie wrażliwości została szczegółowo opisana w rozdziale 17.1.5.

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* [2] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [34], horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aktualnie chorzy z pęcherzem nadreaktywnym kończą terapię lekami antycholinergicznymi nie posiadają innej opcji leczenia farmakologicznego. W przypadku objęcia refundacją mirabegronu, nie będzie dla nich alternatywnego leczenia farmakologicznego. Refundacja mirabegronu nie wpłynie przy tym istotnie na odsetek chorych stosujących leczenie inwazyjne, które stosowane jest w szczególnych przypadkach po niepowodzeniu farmakoterapii, zgodnie z Zaleceniami Zespołu Ekspertów odnośnie leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych [33]. Terapia mirabegronem opóźni konieczność zastosowania leczenia inwazyjnego u wybranych chorych po niepowodzeniu I linii leczenia farmakologicznego. Wpływ uwzględnienia dalszych (nieróżniących pod względem kosztowym) terapii po leczeniu farmakologicznym jest marginalny (w wysokości różnicy dyskonta, ponieważ leczenie inwazyjne może wystąpić w różnym czasie w przypadku chorych stosujących i nie stosujących II linii leczenia farmakologicznego MIR), a brak danych dotyczących leczenia inwazyjnego (takich jak odsetek chorych poddających się terapii inwazyjnej, częstości zabiegów inwazyjnych) wprowadziłby do analizy ograniczenia, zwiększając niepewność oszacowania. Dlatego konserwatywnie nie uwzględniano dalszych linii leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym)

ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [2].

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, w analizie z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszt leku Betmiga®;
- ⊕ koszt zużycia środków absorpcyjnych.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 6.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt związany z diagnostyką i kwalifikacją	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości. Chorzy są kwalifikowani do farmakoterapii przed przyjęciem leków antycholinergicznymi.
Koszt badania urodynamicznego	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości. Badanie wykonywane jest przed przystąpieniem do farmakoterapii I linii leczenia z wykorzystaniem jednego z refundowanych leków (TOL)
Koszt leków antycholinergicznymi	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
	ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości. Chorzy przyjmują leki antycholinergiczne przed leczeniem mirabegronem
Koszt podania leku	Lek Betmiga [®] występuje w tabletkach, przez co podanie leku nie wiąże się z dodatkowymi kosztami.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> [10] nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu miesięcznym (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Betmiga[®]* [6] oraz publikacji *Khullar 2013b* [21] i publikacji *Chapple 2013a* [4].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [35]. Cenę jednostkową leku Betmiga[®] uzyskano od Zamawiającego [7].

8.1. Koszt leków oraz wyrobów medycznych

8.1.1. Zużycie zasobów

MIRABEGRON (MIR)

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Betmiga[®]* [6] określono, że w przypadku farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych mirabegron podawany jest w dawce 50 mg na dobę, codziennie, w całym horyzoncie analizy. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i umiarkowaną niewydolnością wątroby, a także przy jednoczesnym stosowaniu silnych inhibitorów CYP3A⁹ w łagodnych i umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek oraz łagodnych zaburzeniach czynności wątroby, zaleca się zmniejszenie dawki do 25 mg na dobę. Dawki te były również stosowane u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu

⁹ Cytochrom P450, rodzina 3, podrodzina A

przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Dawkowanie leku uwzględniono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Dobowa dawka leku (mg)	Średnie dawkowanie leku w miesiącu (mg)
Betmiga® 50 mg, 30 tabl.	50	1 521,88
Betmiga® 25 mg, 30 tabl.	25	760,94

Dawkowanie leku w miesiącu zostało obliczone przy uwzględnieniu, że średnia liczba dni w miesiącu wynosi 30,44.

BRAK LECZENIA PRZYCZYNOWEGO

W analizie przyjęto, iż w ramieniu komparatora chory nie stosuje farmakoterapii. Stąd jedynym kosztem ponoszonym w przypadku tej grupy chorych jest koszt środków absorpcyjnych.

W analizie uwzględniono zużycie środków absorpcyjnych (pieluchomajtek) związanych z epizodami nietrzymania moczu, które występują u chorych w analizowanym wskazaniu. Zużycie pieluchomajtek przez chorych jest uzależnione od liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby, określonej w rozdziale 7.3. Każdy epizod wiąże się z wykorzystaniem kolejnej sztuki pieluchomajtek. Założono brak wpływu liczby mikcji na zużycie pieluchomajtek. Zużycie środków absorpcyjnych zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Zużycie środków absorpcyjnych uwzględnione w analizie

Substancja	Średnie dobowe zużycie środków absorpcyjnych	Średnie miesięczne zużycie środków absorpcyjnych
Zużycie środków absorpcyjnych w trakcie terapii MIR	1,66	50,48
Zużycie środków absorpcyjnych przy braku leczenia przyczynowego	2,14	65,09

Zużycie środków absorpcyjnych w miesiącu zostało obliczone przy uwzględnieniu, że średnia liczba dni w miesiącu wynosi 30,44

8.1.2. Ceny leków oraz środków absorpcyjnych

MIRABEGRON (MIR)

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jej limitu finansowania). Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. Za podstawę limitu przyjęto prezentację leku 50 mg, 30 tabl.

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono, iż obie prezentacje leku Betmiga[®] będą refundowane w ramach jednej grupy limitowej. Przedstawione w analizie wyniki zostały zatem oszacowane biorąc pod uwagę średni ważony koszt terapii lekiem Betmiga[®] z uwzględnieniem grupy chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek oraz łagodną niewydolnością wątroby¹⁰ oraz ciężką niewydolnością nerek oraz umiarkowaną niewydolnością wątroby stosujących lek Betmiga[®] w obniżonej dawce 25 mg. [REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej.

¹⁰ Stosujący jednocześnie silne inhibitory CYP3A

Tabela 9.
Ceny leków uwzględnione w analizie oraz koszt leku dla płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta (PLN) dla jednego opakowania

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ŚRODKI ABSORPCYJNE

Na podstawie *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2018 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie* [35], zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie*, limit finansowania ze środków publicznych pieluchomajtek (do 90 sztuk miesięcznie) wynosi 90,00 PLN. Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych ustalono na poziomie 30%, stąd koszt dla płatnika publicznego wynosi 63,00 PLN. Obowiązkowe limity cenowe na pieluchomajtki (oraz wszystkie produkty absorpcyjne, bez względu na rozmiar i kategorie) wynoszą zatem 1,00 PLN za jedną sztukę. Koszt jednostkowy w perspektywie płatnika publicznego wynosi 0,70 PLN.

W celu zweryfikowania cen pieluchomajtek w perspektywie wspólnej przeanalizowano oferty kilku aptek internetowych oraz sklepów internetowych z artykułami medycznymi (<https://www.matopat24.pl/>, <https://sklep.farmedica.pl/>, <http://senior.blizejciebie.pl/>, <https://www.apte.pl/>). Ceny detaliczne za sztukę środka absorpcyjnego (w wycenie uwzględniono ceny pieluchomajtek, pieluchomajtek anatomicznych oraz majtek chłonnych) obliczono na 1,95 PLN. W związku z powyższym, z uwagi na to iż koszt jednostkowy jednej sztuki pieluchomajtek zakupionej w sklepie z wyrobami medycznymi jest wyższy niż koszt wynikający z limitu finansowania, cena w perspektywie wspólnej wynosi 1,95 PLN za sztukę.

Zużycie pieluchomajtek przez chorych jest uzależnione od liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby, określonej w rozdziale 7.3. Każdy epizod wiąże się z wykorzystaniem kolejnej sztuki pieluchomajtek. Założono brak wpływu liczby mikcji na zużycie pieluchomajtek. Miesięczny koszt zużycia środków absorpcyjnych jest iloczynem kosztu jednostkowego oraz liczby zużytych w ciągu miesiąca sztuk pieluchomajtek.

Podsumowanie

W oparciu o dawkowanie oraz ceny leków, proponowane warunki RSS oraz przyjętą perspektywę, wyznaczono koszt zużywanych zasobów w ujęciu miesięcznym. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Koszt leków oraz zużywanych zasobów w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.2. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Koszty różniących porównywane technologie (PLN) w ujęciu miesięcznym w wersji z RSS

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów przyjmujących obniżoną dawkę leku Betmiga®		
Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby w leczeniu MIR	-1,48	Khullar 2013b [21]
Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby w PLC	-1,00	Khullar 2013b [21]
Średnia zmiana mikcji w ciągu doby w leczeniu MIR	-1,74	Khullar 2013b [21]
Średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby w PLC	-1,06	Khullar 2013b [21]
Liczba epizodów nietrzymania moczu (baseline)	3,14	Założenie na podstawie wartości początkowych z badania Khullar 2013b [21]
Jakość życia dla zmiany liczby epizodów w leczeniu MIR	0,694	Oszacowanie na podstawie wykonanej regresji liniowej, przy wykorzystaniu danych z Hakkaart 2009 [14], Kobelt 1998 [23]
Jakość życia dla zmiany liczby epizodów w PLC	0,680	Oszacowanie na podstawie wykonanej regresji liniowej, przy wykorzystaniu danych z Hakkaart 2009 [14], Kobelt 1998 [23]
Koszt środków absorpcyjnych	0,70 PLN w perspektywie płatnika, 1,95 PLN w perspektywie wspólnej	Rozporządzeniem MZ w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [35], dane z aptek i sklepów internetowych
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	Wytyczne AOTMiT [2], Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [34]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTMiT [2], Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [34]

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględnione w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej oraz w wariantcie z RSS i bez RSS.

Tabela 14.
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz braku leczenia przyczynowego

[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]
[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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

Tabela 15.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku w przyjętym horyzoncie czasowym

[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]	[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]

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS jest analogiczne.

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego QALY został określony poprzez wyniki wygenerowane dla tych parametrów z użyciem odchylenia standardowego w 95-procentowym przedziale istotności.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariacie bez oraz z uwzględnieniem RSS, a także przy uwzględnieniu obu perspektyw.

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

11.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-
użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem
RSS oraz w zależności od przyjętej perspektywy płatnika publicznego bądź perspektywy
wspólnej zebrano w poniższych tabelach.

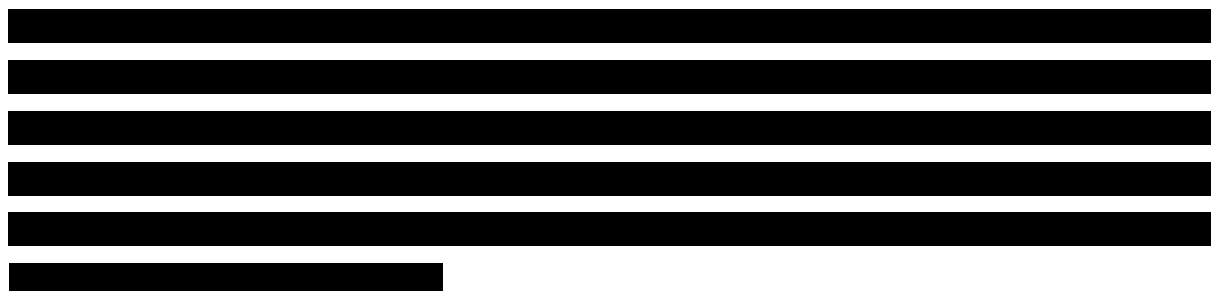
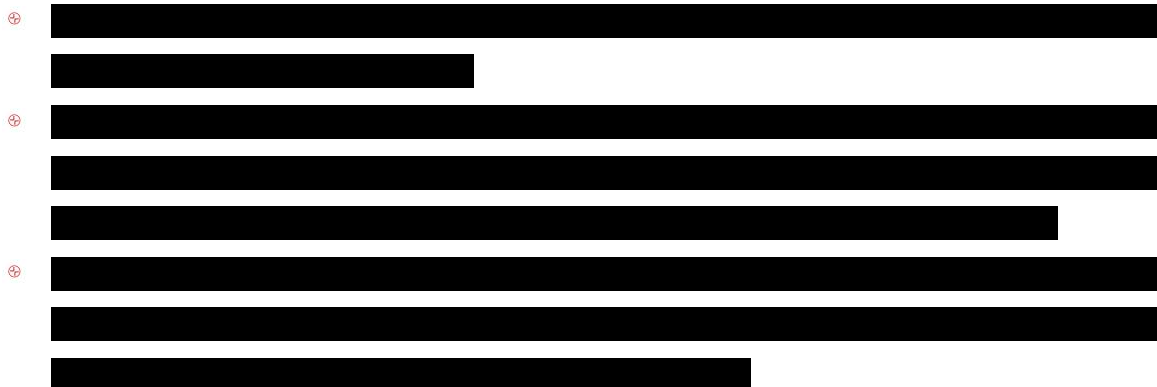
Tabela 18.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania mirabegron vs brak leczenia przyczynowego w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego

Wariant	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepota ciała	Ciężar ciała	Ciepota ciała		Ciepota ciała	Ciepota ciała	Ciepota ciała
		Wzrost	Wzrost			Ciepota ciała	Ciepota ciała			
Wariant 1	170	70	70	37	70	70	37	70	70	37
Wariant 2	170	70	70	37	70	70	37	70	70	37
	170	70	70	37	70	70	37	70	70	37
Wariant 3	170	70	70	37	70	70	37	70	70	37
	170	70	70	37	70	70	37	70	70	37
Wariant 4	170	70	70	37	70	70	37	70	70	37
	170	70	70	37	70	70	37	70	70	37
Wariant 5	170	70	70	37	70	70	37	70	70	37
	170	70	70	37	70	70	37	70	70	37
Wariant 6	170	70	70	37	70	70	37	70	70	37
	170	70	70	37	70	70	37	70	70	37

Tabela 20.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania mirabegron vs brak leczenia przyczynowego w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej

Wariant	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepota ciała	Ciężar ciała	Ciepota ciała		Ciepota ciała		Ciepota ciała
		Wzrost	Wzrost			Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	
Wariant 1	1.75	70	70	37	70	37	70	37	70	37
Wariant 2	1.75	70	70	37	70	37	70	37	70	37
	1.75	70	70	37	70	37	70	37	70	37
Wariant 3	1.75	70	70	37	70	37	70	37	70	37
	1.75	70	70	37	70	37	70	37	70	37
Wariant 4	1.75	70	70	37	70	37	70	37	70	37
	1.75	70	70	37	70	37	70	37	70	37
Wariant 5	1.75	70	70	37	70	37	70	37	70	37
	1.75	70	70	37	70	37	70	37	70	37
Wariant 6	1.75	70	70	37	70	37	70	37	70	37
	1.75	70	70	37	70	37	70	37	70	37
Wariant 7	1.75	70	70	37	70	37	70	37	70	37

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy w perspektywie płatnika publicznego mają następujące parametry (wartości procentowe zostały podane dla wyników w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS):



11.2. Analiza scenariuszy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie. Parametry uwzględnione w analizie scenariuszy oraz zakres ich zmienności i źródła danych, a także wyniki przedstawiono w poniższych tabelach:

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 26.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania mirabegron vs brak leczenia przyczynowego - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej

		Koszt		Skuteczność		Współczesność		Wartość
		Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	
Kategoria 1		Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost
Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost
Podkategoria 1.3	Podkategoria 1.4	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost
Podkategoria 1.5	Podkategoria 1.6	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost
Kategoria 2	Podkategoria 2.1	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost
	Podkategoria 2.2	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost
	Podkategoria 2.3	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost
	Podkategoria 2.4	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost
	Podkategoria 2.5	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost
	Podkategoria 2.6	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost
	Podkategoria 2.7	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost
	Podkategoria 2.8	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost
	Podkategoria 2.9	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost

Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej, w wariancie bez RSS i z RSS) na wyniki porównania ocenianych technologii medycznych mają scenariusze uwzględniające:

⊕

[Redacted text block]

⊕

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Wartości przyjmowane przez wszystkie wymienione parametry modelowano przy wykorzystaniu rozkładu Gamma, ze względu na fakt, że zmienne przyjmować będą wartości nieujemne. Parametrami tego rozkładu są współczynniki alfa i beta. Do określenia wartości współczynników wykorzystano średnie (wartości użyte w analizie podstawowej) oraz błędy standardowe.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały stabilność wyników, w porównaniu z analizą podstawową otrzymano zbliżony efekt zdrowotny, przy podobnych kosztach. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

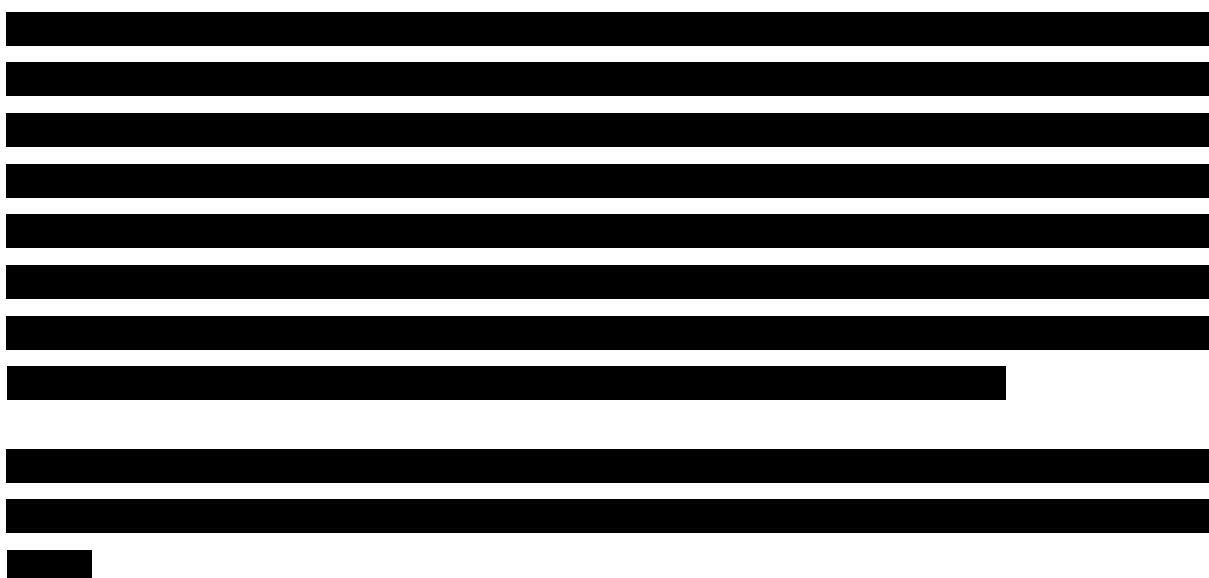
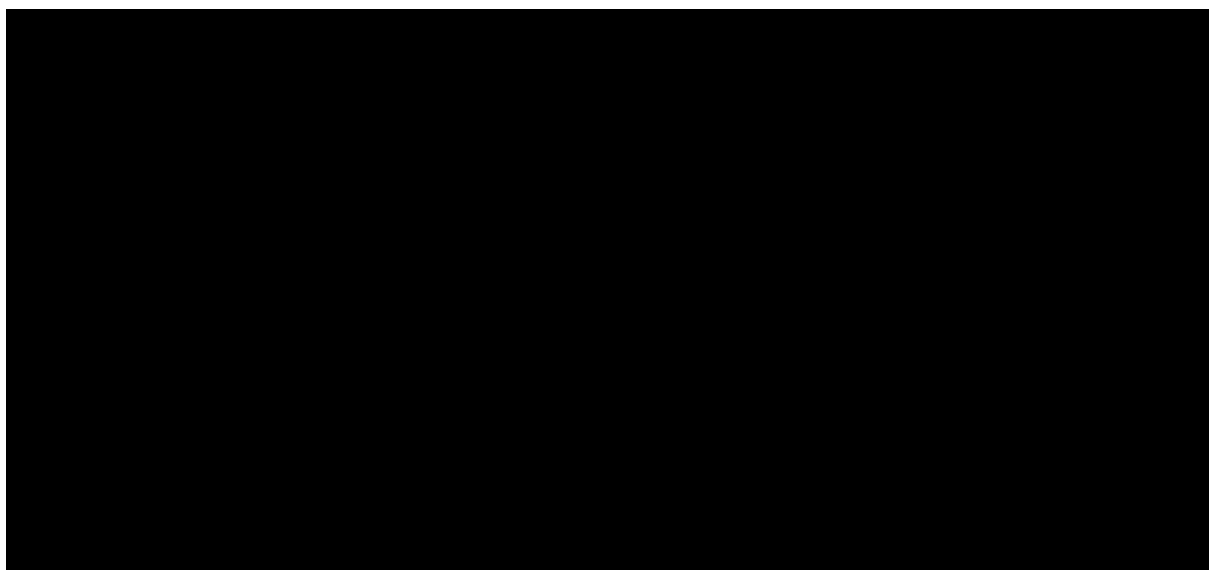
Wyniki w perspektywie wspólnej w nieznacznym stopniu odbiegają od tych w perspektywie płatnika publicznego.

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

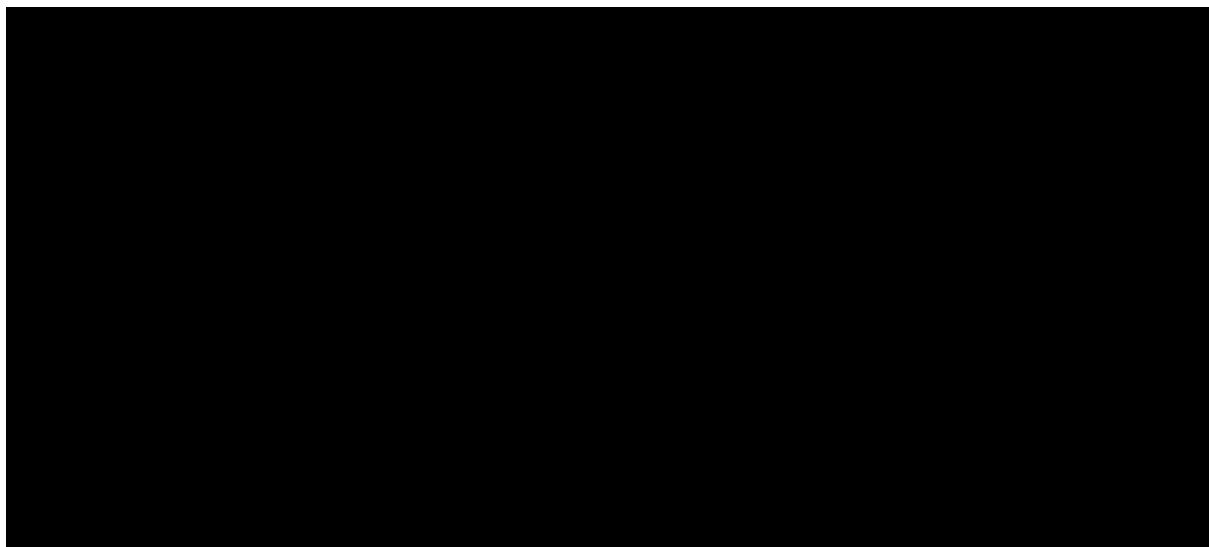
Na poniższym wykresie (Rysunek 3) przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000

symulacji. Rysunek przedstawia wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania mirabegronu z brakiem leczenia przyczynowego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

Rysunek 3.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości



Rysunek 4.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [2] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29.).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych zawierających modele związane ze stosowaniem mirabegronu w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego w celu porównania z modelem opisanym w niniejszej analizie ekonomicznej. W wyniku przeglądu systematycznego (rozdział 0) odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny *Dmochowski 2017* [9] w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Ponadto analizie poddano także własną Analizę ekonomiczną produktu Betmiga® z 2014 r. [18] wykonaną w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce mirabegronu w tym samym wskazaniu.

Celem wspomnianej pracy *Dmochowski 2017* było porównanie opłacalności stosowania różnych interwencji u chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego z odstępniem od leczenia przyczynowego (najlepszą opieką wspomagającą BSC). W analizie z BSC zestawiono leki antymuskarynowe (SOL i TOL), mirabegron, a także terapię stymulacji nerwów oraz iniekcje z toksyny botulinowej oraz wykonano analizę kosztów użyteczności, otrzymując wartości QALY i ICER, dla każdej z porównanych interwencji. W abstrakcie nie zawarto jednak wszystkich informacji. Brak dostępu do szczegółów danych dla porównania mirabegronu z BSC uniemożliwia bezpośrednie porównanie z wynikami niniejszej analizy.

[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

13.3. Walidacja zewnętrzna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W analizie wykazano, że zastosowanie mirabegronu jest droższe niż odstępianie od leczenia przyczynowego przez różnice w kosztach ocenianych schematów postępowania terapeutycznego. Wynika to z faktu, że brak leczenia przyczynowego nie generuje kosztów związanych z lekiem.

Refundacja mirabegronu u dorosłych chorych w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego po uprzednim leczeniu lekami antymuskarynowymi w ramach *Wykazu leków refundowanych* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego. Chorzy nie mają aktualnie dostępu do alternatywnej terapii farmakologicznej, a po niepowodzeniu farmakoterapii I linii, otrzymują jedynie środki absorpcyjne, gdyż nie każdy pacjent decyduje się na leczenie inwazyjne.

15. Ograniczenia i założenia

Skuteczność kliniczna zawarta w *Analizie klinicznej* została oceniona na podstawie dwóch publikacji: badania *Khullar 2013b* [21] oraz metaanalizy *Raport STA 2013* [12]. Do modelu włączono tylko wyniki z badania *Khullar 2013b* gdyż jakość tych danych uznano za wysoką, odrzucono zaś dane z metaanalizy uznając ich jakość za średnią.

Włączone do *Analizy klinicznej* badanie *Chapple 2013a* [4], raportuje wyniki zdrowotne (liczbę epizodów nietrzymania moczu na dobę) pacjentów leczonych mirabegronem po roku

terapii. Zauważono że efekt zdrowotny pokazany w tych badaniach uzyskuje się od początku leczenia i jest on stały. W związku z powyższym również w niniejszej analizie założono natychmiastowy i stały efekt zdrowotny, a co za tym idzie stałą wartość jakości życia.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

W celu określenia odsetków dyskontynuacji terapii mirabegronem w analizowanym wskazaniu do analizy włączono szereg publikacji: *Wagg 2015a* [42], *Wagg 2015b* [41], *Nitti 2016* [27], *Chapple 2017* [5], *Kato 2017a* [19], *Kato 2017b* [20], *Martan 2017* [25] oraz *Wagg 2017* [43].

[REDACTED]

Aktualnie chorzy po niepowodzeniu terapii lekami antycholinergicznymi nie mają innej opcji terapeutycznej. W przypadku objęcia refundacją mirabegronu, po zakończeniu terapii tą

substancją, chorzy nie będą mieli alternatywnego leczenia farmakologicznego. Po niepowodzeniu farmakoterapii zgodnie z *Zaleceniami Zespołu Ekspertów* [33], w szczególnych przypadkach chorych stosowane jest leczenie inwazyjne. Refundacja mirabegronu nie wpłynie jednak istotnie na odsetek chorych stosujących takie rozwiązanie, opóźniając jednocześnie zastosowanie takiego leczenia. Wpływ uwzględnienia dalszych (nieróżniących pod względem kosztowym) terapii po leczeniu farmakologicznym jest marginalny (w wysokości różnicy dyskonta, ponieważ leczenie inwazyjne może wystąpić w różnym czasie w przypadku chorych stosujących i niestosujących II linię leczenia farmakologicznego MIR), a brak danych dotyczących leczenia inwazyjnego (takich jak odsetek chorych poddających się terapii inwazyjnej, częstości zabiegów inwazyjnych) wprowadziłby do analizy ograniczenia, zwiększając niepewność oszacowania. Dlatego konserwatywnie nie uwzględniano dalszych linii leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni, a miesiąc 30,44 dni.

16. Dyskusja

[Redacted content]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text block]
- ⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text block]
- ⊕ [Redacted text block]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [34], w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z pęcherzem nadreaktywnym;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem punktów końcowych, określonych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 31.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index"	68 359
3	OAB OR "overactive bladder"	5 459
4	#1 AND #2	71

Data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2018

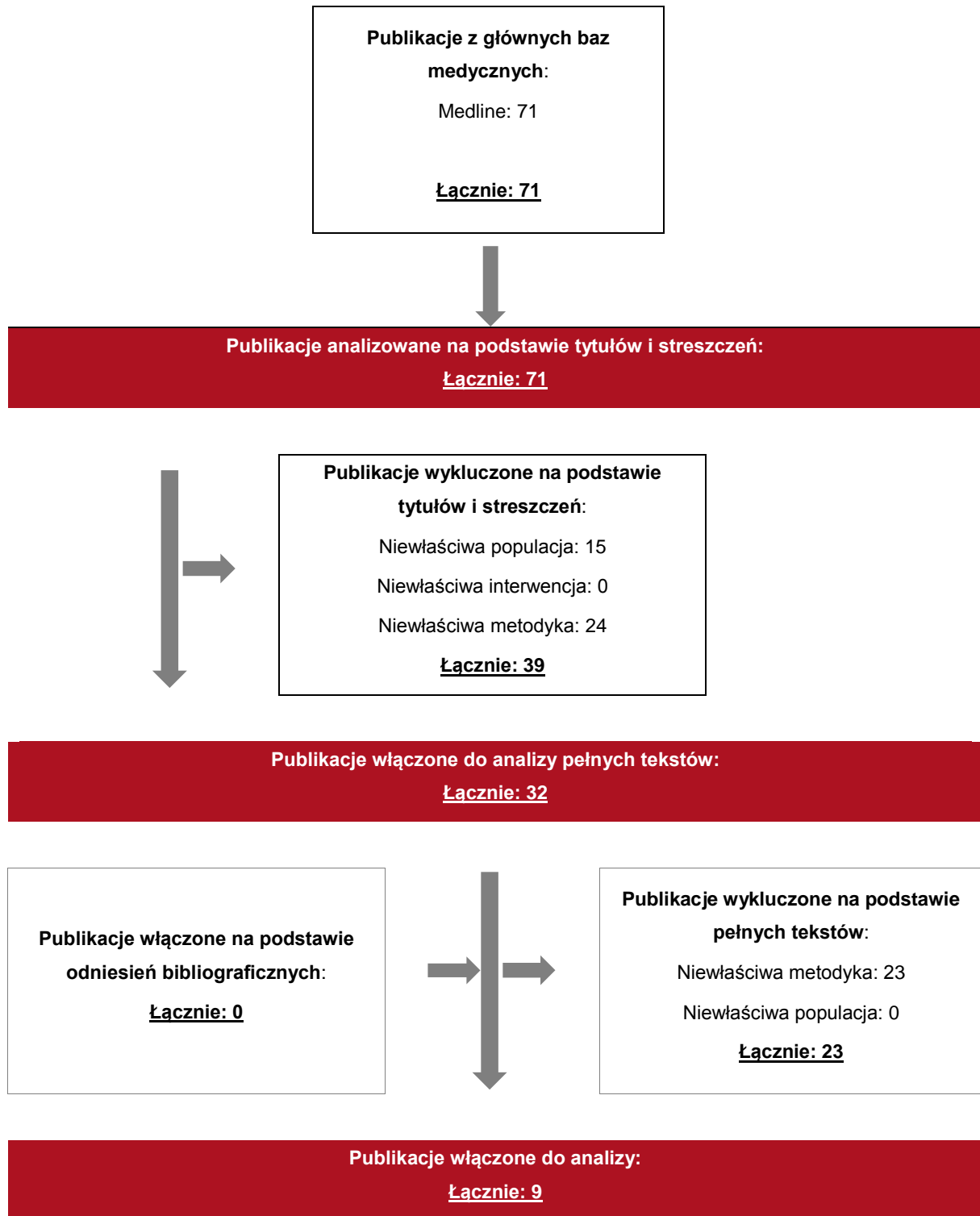
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [31], przedstawionym poniżej.

Rysunek 6.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 71 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 71 publikacji;

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 32 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 9 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 8 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Herdman 2017* [15], *Kim 2016* [22], *Angulo 2016* [3], *Lee 2015* [24], *Desroziars 2013* [8], *Hakkaart 2008* [14], *Kobelt 1998* [23] oraz *Aballea 2015* [1] i *Nazir 2015* [27].

Celem badania *Herdman 2017* było porównanie oceny jakości życia za pomocą dwóch kwestionariuszy EQ-5D oraz OAB-5D wśród 2054 pacjentów włączonych w randomizowane, podwójnie ślepe, wieloośrodkowe badanie *BESIDE*. Chorzy z objawami pęcherza nadreaktywnego występującymi ponad 3 miesiące, po włączeniu w badanie przez 2 tygodnie nie stosowali żadnej z terapii leczenia OAB. Po tym czasie, u wszystkich pacjentów zastosowano 4 tygodniowy okres terapii solifenacyną w dawce 5 mg/dzień, a następnie podzielono ich na 3 grupy - stosujących solifenacynę w dawce 5 mg/dzień lub 10 mg/dzień oraz terapię łączoną z wykorzystaniem solifenacyny (5 mg/dzień) i mirabegronu (25 mg/dzień przez pierwsze 4 tygodnie, następnie 50 mg/dzień). Pomiary jakości życia wykonano w odstępach 4 tygodniowych, aż do zakończenia terapii (12 tygodni). W badaniu określono także zmiany liczby mikcji oraz epizodów nietrzymania moczu UI (ang. *Urinary*

incontinence – liczba epizodów nietrzymania moczu¹²⁾ wśród wszystkich pacjentów włączonych w badanie.

Badanie *Kim 2016* zostało wykonane w celu określenia wpływu działań niepożądanych występujących na skutek stosowania leków antymuskarynowych na jakość życia pacjentów. Grupę pacjentów (100 chorych) z 4 klinik z Korei z objawami pęcherza nadreaktywnego występującymi dłużej niż 3 miesiące, korzystających z terapii lekami antymuskarynowymi, podzielono na 2 grupy w zależności od występowania działań niepożądanych i poproszono o wypełnienie formularza EQ-5D oceniającego jakość życia. Wśród części pacjentów (25 chorych) określono wpływ terapii lekami antymuskarynowymi na występowanie symptomów pęcherza nadreaktywnego (po 4 tygodniach terapii) – mikcji oraz liczby epizodów nietrzymania moczu UI.

W badaniu *Angulo 2016* opisano wpływ liczby UI na dzień na jakość życia pacjentów. Z próby o liczbie 2 035 przypadków z generalnej populacji Hiszpanii za pomocą specjalnego formularza i algorytmu wyselekcjonowano 396 chorych z symptomami pęcherza nadreaktywnego. Grupa o średniej wieku 55,3 roku wypełniła formularze EQ-5D oraz formularz satysfakcji życiowej i zaburzeń snu. Chorzy zostali podzieleni na 4 grupy ze względu na ilość występujących epizodów UI/dzień, jednak wartości użyteczności podano tylko dla dwóch skrajnych grup.

Badania przekrojowe *Lee 2015* przeprowadzono w celu określenia wpływu pęcherza nadreaktywnego na: jakość życia, wykorzystanie zasobów oraz spadek produktywności wśród pacjentów z 6 szpitali w Korei (badanie KOBIS). Do oceny jakości życia wykorzystano trzy kwestionariusze: EQ-5D, kwestionariusz związany z pęcherzem nadreaktywnym oraz specyficzny kwestionariusz dla chorych z dolegliwością nietrzymania moczu. Grupa badana obejmowała 625 pacjentów o średniej wieku 63,5 roku. Pacjenci zostali poproszeni o oszacowanie liczby epizodów UI na dzień z 3 dni poprzedzających badanie. Wśród pacjentów zebrano także dane socjodemograficzne, w tym informacje o wcześniejszym leczeniu lekami antycholinergicznymi.

¹² W chorobie pęcherza nadreaktywnego, wartości UI odnoszą się do liczby epizodów nietrzymania moczu spowodowanych parciem nagłymi.

Celem badania *Desroziere 2013* było oszacowanie wartości jakości życia u pacjentów z OAB za pomocą dwóch kwestionariuszy EQ-5D i kwestionariusza związanego z pęcherzem nadreaktywnym. Próba obejmowała 4 427 pacjentów, którzy brali udział w trzech wieloośrodkowych randomizowanych badaniach (*SCORPIO*, *ARIES*, *CAPRICORN*), włączonych do metaanalizy w ramach *Analizy klinicznej* [10].

Dane w publikacjach *Hakkaart 2009* oraz *Kobelt 1998* zaczerpnięte zostały z innego badania *Johannesson 1997* [17]. Przedstawiono w nich oszacowanie wartości jakości życia u pacjentów z OAB za pomocą kwestionariusza EQ-5D w zależności od łącznej liczby symptomów.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Herdman 2017</i>	EQ-5D	Terapia MIR i SOL 5 mg, zmiana liczby mikcji – 1,59 oraz zmiana liczby UI na 3 dni – 4,25 po 12 tygodniach terapii	0,059	b/d	2054
		Terapia SOL 5 mg, zmiana liczby mikcji – 1,14 oraz zmiana liczby UI na 3 dni – 4,87 po 12 tygodniach terapii	0,040	b/d	
		Terapia SOL 10 mg, zmiana liczby mikcji – 1,12 oraz zmiana liczby UI na 3 dni – 4,72 po 12 tygodniach terapii	0,044	b/d	
<i>Kim 2016</i>	EQ-5D	7,12 mikcji oraz 0,08 UI na dzień	0,67 (grupa z działaniami niepożądanymi)	SD - 0,28	100
			0,86 (bez działań niepożądanych)	SD - 0,22	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Angulo 2016</i>	EQ-5D	0 UI na dzień	0,84	95% CI (0,60 – 0,83)	396
		4 lub więcej UI na dzień	0,71	95% CI (0,81 – 0,86)	
<i>Lee 2015</i>	EQ-5D	0 UI na dzień	0,848	SD - 0,188	625
		1 UI na dzień	0,784	SD - 0,198	
		2-3 UI na dzień	0,777	SD - 0,176	
		4 lub więcej UI na dzień	0,742	SD - 0,214	
<i>Desroziere 2013</i>	EQ-5D	mniej niż 8 mikcji na dobę	0,85	SD – 0,21	4427
		8-10 mikcji na dobę	0,84	SD – 0,20	
		11-12 mikcji na dobę	0,82	SD – 0,21	
		13-14 mikcji na dobę	0,80	SD – 0,22	
		więcej niż 14 mikcji na dobę	0,78	SD – 0,23	
		0 UI na dzień	0,85	SD - 0,19	
		1 UI na dzień (lub mniej)	0,82	SD - 0,20	
		2 UI na dzień (lub mniej)	0,80	SD - 0,22	
		3 UI na dzień (lub mniej)	0,78	SD - 0,23	
		więcej niż 3 UI na dzień	0,76	SD - 0,26	
<i>Hakkaart 2008</i> oraz <i>Kobelt 1998</i>	EQ-5D	mniej niż 9 łącznych symptomów na dobę (liczby UI na dzień i mikcji)	0,742	b/d	541
		9-12 łącznych symptomów na dobę (liczby UI na dzień i mikcji)	0,712	b/d	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Hakkaart 2008 oraz Kobelt 1998	EQ-5D	12-15 łącznych symptomów na dobę (liczby UI na dzień i mikcji)	0,676	b/d	
		15-18 łącznych symptomów na dobę (liczby UI na dzień i mikcji)	0,640	b/d	
		więcej niż 18 łącznych symptomów na dobę (liczby UI na dzień i mikcji)	0,598	b/d	

Dodatkowo odnaleziono także dwie analizy kosztów-efektywności, w których wykonano oszacowanie jakości życia przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

W publikacji *Aballea* 2015 dotyczącej analizy kosztów-efektywności terapii z zastosowaniem mirabegronu w porównaniu z terapią tolterodyną opisywany jest stworzony model Markowa oraz oszacowany na potrzeby analizy model regresji liniowej wykorzystany do określenia użyteczności w zależności od stopnia zaawansowania symptomów pęcherza nadreaktywnego. W analizie wykorzystano wartości jakości życia w skali EQ-5D zaczerpnięte z badania SCORPIO.

Wspomniana zależność funkcyjna dla jakości życia określonej w skali EQ-5D przyjmuje następującą postać:

$$\text{Użyteczność} = \beta_0 + \beta_1 \text{stopień zaawansowania mikcji} + \beta_2 \text{stopień zaawansowania UI} + \beta_3 * \text{wiek} + \beta_4 * \text{płeć} + \varepsilon_{\text{pacjent}} + \varepsilon_{\text{kraj}}$$

W publikacji podano wartości współczynników regresji określające wpływ poszczególnych parametrów na wartość użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli. Opisywana zależność została wyznaczona na podstawie wszystkich ramion badania SCORPIO.

Tabela 32.

Wartości współczynników regresji wykorzystane w modelu w celu określenia użyteczności związanej z zaawansowaniem symptomów pęcherza nadreaktywnego zawarte w publikacji *Aballéa* 2015

Współczynnik regresji	Stan		Wartość współczynnika	Zakres zmienności (95% CI)
β_0 – współczynnik przecięcia prostej z osią współrzędnych	n/d		0,7838	n/d
β_1 - wiek	n/d		-0,0004	n/d
β_2 – stopień zaawansowania mikcji	1	mniej niż 8 mikcji na dobę	0,0632	(0,0453 – 0,0811)
	2	10 (lub mniej)	0,0422	0,0258 – 0,0587)
	3	12 (lub mniej)	0,0204	(0,0045 – 0,0363)
	4	14 (lub mniej)	0,0104	-0,0316
	5	więcej niż 14 mikcji na dobę	0,0000	n/d
β_3 – stopień zaawansowania UI	1	0 UI na dzień	0,0586	(0,0422 – 0,0749)
	2	1 UI na dzień (lub mniej)	0,0437	(0,0271 – 0,0602)
	3	2 UI na dzień (lub mniej)	0,0314	(0,0142 – 0,0486)
	4	3 UI na dzień (lub mniej)	0,0128	-0,0369
	5	więcej niż 3 UI na dzień	0,0000	n/d
β_4 - płeć	K – Kobiety		-0,0441	n/d
	M - Mężczyźni		0,0000	n/d

Publikacja *Nazir 2015* opisuje utworzony model Markowa na potrzeby analizy kosztów-efektywności mirabegronu w porównaniu z lekami antymuskarynowymi (między innymi solifenacyną i tolterodyną). W opisywanym modelu zostały wykorzystane użyteczności EQ-5D oszacowane na podstawie badania SCORPIO i przyporządkowane poziomom zaawansowania symptomów mikcji oraz epizodów nietrzymania moczu. Poniższa tabela przedstawia oszacowane w publikacji użyteczności.

Tabela 33.

Oszacowane wartości jakości życia EQ-5D w zależności od stopnia zaawansowania symptomów wykorzystane w analizie wrażliwości

Stopień zaawansowania symptomów		Dla liczby epizodów nietrzymania moczu				
		1	2	3	4	5
Dla liczby epizodów nietrzymania moczu	1	0,85	0,83	0,81	0,80	0,79
	2	0,83	0,81	0,79	0,78	0,77
	3	0,82	0,80	0,78	0,77	0,76
	4	0,80	0,78	0,76	0,75	0,74
	5	0,79	0,77	0,75	0,74	0,73

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z pęcherzem nadreaktywnym;
- ⊕ **interwencja:** mirabegron;
- ⊕ **komparatory:** placebo (PLC) w badaniach klinicznych, a w praktyce klinicznej odstępianie od leczenia przyczynowego;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;

- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 34.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 031 195
2	"Mirabegron" OR "Betmiga"	375
3	#1 AND #2	29

Data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę Cochrane. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 6.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	91 350
2	"Mirabegron" OR "Betmiga"	188
3	#1 AND #2	18

Data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem placebo.

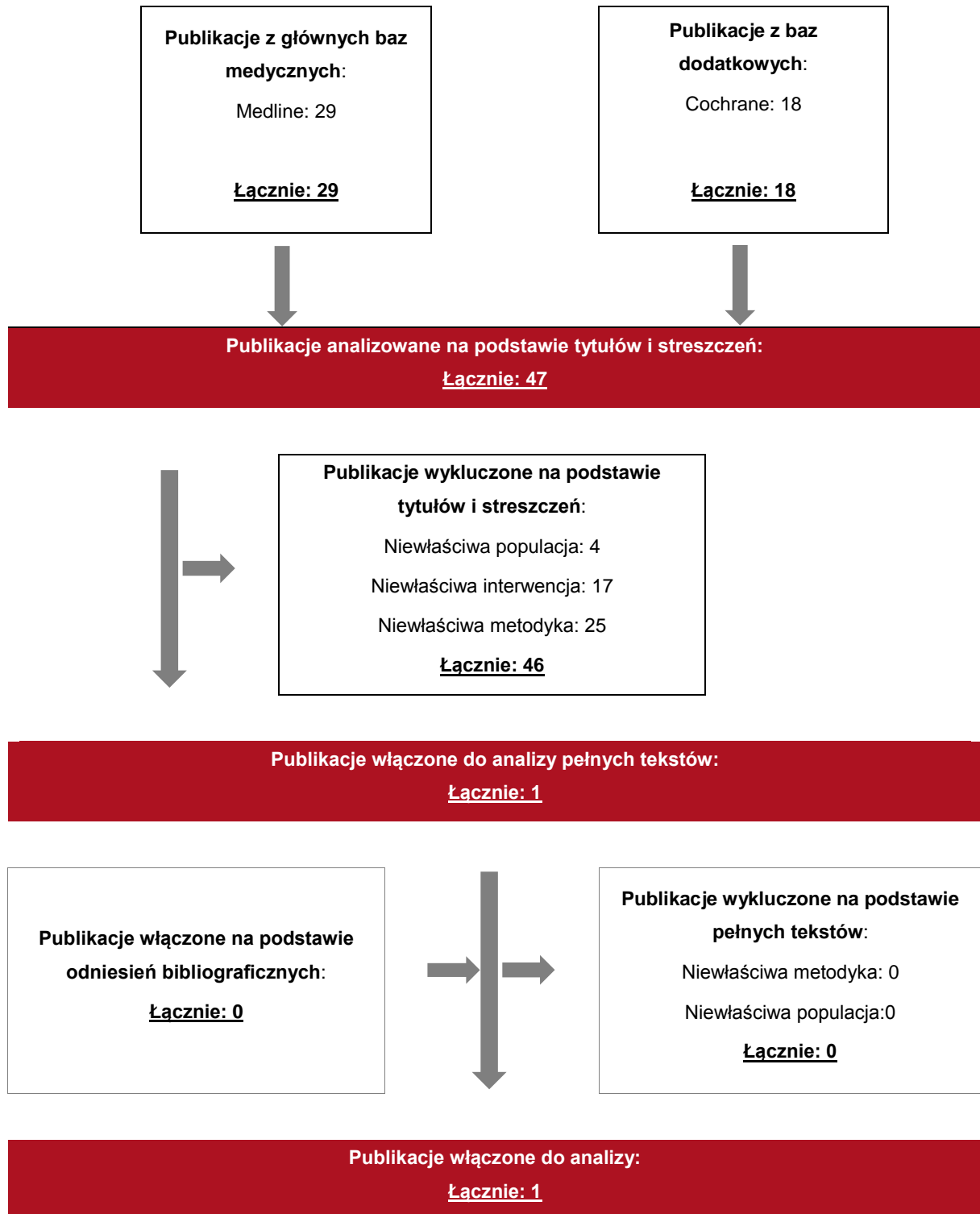
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [31], przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 50 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 29 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 18 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jeden abstrakt konferencyjny *Dmochowski 2017* [9] prezentujący wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną inną analizę ekonomiczną, w której pokazane były wyniki opłacalności stosowania różnych leków antymuskarynowych (SOL, TOL), leku adrenomimetycznego mirabegron, terapii stymulacji nerwów, a także iniekcji toksyny botulinowej w porównaniu z BSC (ang. *best supportive care*, najlepsza opieka wspomagająca czyli innymi słowy odstąpieniem od leczenia przyczynowego) u chorych z pęcherzem nadreaktywnym. W związku z dostępnością jedynie ograniczonej ilości danych zawartych w abstrakcie udało się określić, że inkrementalny współczynnik efektywności kosztów ICER dla stosowania mirabegronu w porównaniu z BSC był wyższy niż \$32,680/QALY (118 363,69 PLN/QALY przy przeliczeniu kursu NBP na dzień 11.10.2017).

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu



[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 content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted text block]

[Redacted text block]

17.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Betmiga[®] nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [36]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Wnioskowanym wskazaniem dla leku Betmiga[®] jest II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi. Zgodnie z wnioskami *Analizy klinicznej* [10] nie istnieje obecnie na rynku refundowany preparat zawierający inną substancję czynną, będący komparatorem dla produktu Betmiga[®] w II linii leczenia farmakologicznego, czy preparat zawierający mirabegron. Stąd lek Betmiga[®] nie powinien zostać zakwalifikowany do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych.

W analizie zawarto informacje, iż prezentacja leku Betmiga 25 mg, 30 tabl. będzie stosowana w niewielkiej grupie chorych  przyjmujących mirabegron w II linii farmakologicznego leczenia OAB. Należy zaznaczyć, iż tak ukształtowane udziały obu prezentacji leków wskazują na to, iż zgodnie z art. 15 ust. 4 *Ustawy o refundacji* prezentacja leku Betmiga 50 mg, 30 tabl. stosowana w pozostałej grupie chorych spełni definicję podstawy limitu w nowo utworzonej grupie limitowej dla mirabegronu.

17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 35.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia 	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), <ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 12 tygodni, na podstawie badania <i>Khullar 2013b</i> i metaanalizy <i>Raport STA 2013</i>	16
Tabela 2. Parametry dopasowania składowych krzywych dyskontynuacji	22
Tabela 3. Liczba symptomów w modelu (na dobę)	25
Tabela 4. Dane wejściowe do modelu regresji liniowej wykonanej w celu określenia wartości użyteczności w zależności od liczby występujących symptomów.....	25
Tabela 5. Oszacowane wartości jakości życia EQ-5D w zależności od stopnia zaawansowania symptomów wykorzystane w analizie wrażliwości.....	26
Tabela 6. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	28
Tabela 7. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	30
Tabela 8. Zużycie środków absorpcyjnych uwzględnione w analizie	30
Tabela 9. Ceny leków uwzględnione w analizie oraz koszt leku dla płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta (PLN) dla jednego opakowania.....	32
Tabela 10. Koszt leków oraz zużywanych zasobów w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	33

Tabela 11. Koszty różniących porównywane technologie (PLN) w ujęciu miesięcznym w wersji z RSS	33
Tabela 12. Koszty różniących porównywane technologie (PLN) w ujęciu miesięcznym w wersji bez RSS	34
Tabela 13. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	34
Tabela 14. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz braku leczenia przyczynowego.....	36
Tabela 15. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cenaprogowa leku w przyjętym horyzoncie czasowym.....	37
Tabela 16. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	40
Tabela 17. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	42
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania mirabegron vs brak leczenia przyczynowego w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	44
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania mirabegron vs brak leczenia przyczynowego w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	45
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania mirabegron vs brak leczenia przyczynowego w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej	47
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania mirabegron vs brak leczenia przyczynowego w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	48

Tabela 22. Parametry wykorzystane w analizie scenariuszy wraz z wartością alternatywną i źródłem danych	51
Tabela 23. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania mirabegron vs brak leczenia przyczynowego - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	53
Tabela 24. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania mirabegron vs brak leczenia przyczynowego - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	54
Tabela 25. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania mirabegron vs brak leczenia przyczynowego - wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	55
Tabela 26. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania mirabegron vs brak leczenia przyczynowego - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	56
Tabela 27. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	58
Tabela 28. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	59
Tabela 29. Wyniki walidacji wewnętrznej przedstawione dla perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	62
Tabela 30. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, a także cena progowa dla analizy ekonomicznej produktu Betmiga® z 2014 r.....	66
Tabela 31. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	76
Tabela 32. Wartości współczynników regresji wykorzystane w modelu w celu określenia użyteczności związanej z zaawansowaniem symptomów pęcherza nadreaktywnego zawarte w publikacji <i>Aballéa</i> 2015	82

Tabela 33. Oszacowane wartości jakości życia EQ-5D w zależności od stopnia zaawansowania symptomów wykorzystane w analizie wrażliwości.....	84
Tabela 34. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	85
Tabela 35. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	94

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....19



Rysunek 3. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.....60

Rysunek 4. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora61

Rysunek 5. Zestawienie na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanym w analizie podstawowej rozkładem parametrycznym64

Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....77

Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą87

20. Bibliografia

1. Abbalea S., Maman K., Thokagevistik K., i in., *Cost Effectiveness of Mirabegron Compared with Tolterodine Extended Release for the Treatment of Adults with Overactive Bladder in the United Kingdom*, Clin Drug Investig 2015; 35(2):83-93
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
 3. Angulo JC., Brenes FJ., Lizarraga I. i in. *Impact of daily number of urgency urinary incontinence episodes on overactive bladder patient reported outcomes*, Actas Urológicas Españolas 2016, 40(3): 173-182.
 4. Chapple C.R., Kaplan S.A., Mitcheson D. i in., *Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder*, European Urology 2013, 63(2): 296-305
 5. Chapple C.R., Nazir J., Hakimi Z. i in., *Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice*, Eur Urol. 2017, 72(3): 389-399
 6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Betmiga® (data dostępu 16.10.2017), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf
 7. Dane dostarczone przez Podmiot odpowiedzialny
 8. Desroziere K., Aballéa S., Maman K., i in., *Estimating EQ-5D and OAB-5D health state utilities for patients with overactive bladder*, Health and Quality of Life Outcomes 2013, 11: 200
 9. Dmochowski RR., Hessami SH., Guiltyaev D. *Cost-effectiveness of best supportive care vs. onabotulinumtoxin, oral therapies, percutaneous tibial nerve stimulation, and sacral nerve stimulation for treating overactive bladder-clinical aspect*, Abstracts Issue of Neurourology and Urodynamics ICS 2017, Volume 36 (3)
-

-
10. [REDACTED] *Betmiga[®] (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi – analiza kliniczna*
 11. [REDACTED] *Betmiga[®] (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi – analiza problemu decyzyjnego*
 12. Edwards S.J., Karner C., Trevor N. i in., *Mirabegron for the treatment of symptoms associated with overactive bladder*, BMJ-TAG, London 2013
 13. Freeman R., Foley S., Arias J.R., i in. *Mirabegron improves quality-of-life, treatment satisfaction, and persistence in patients with overactive bladder: a multi-center, non-interventional, real-world, 12-month study*, Curr Med Res Opin 2017 18:1-9
 14. Hakkaart L., Verboom P., Phillips R. i in., *The cost utility of solifenacin in the treatment of overactive bladder*, International Urology and Nephrology 2009, 41(2): 293-298
 15. Herdman M., Nazir J., Hakimi Z. i in., *Assessing Preference-Based Outcome Measures for Overactive Bladder: An Evaluation of Patient-Reported Outcome Data from the BESIDE Clinical Trial*, Patient 2017; 10(6):677-686
 16. Ito N., Hirobe M., Hashimoto J., *How many days do patients with overactive bladder (OAB) receive treatment in real clinical practice? Comparison of anti-cholinergic agents and beta3-adrenergic receptor agonist*, Eur Urol Suppl 2016; 15(3)
 17. Johannesson M., O'Connor R.M., Kobelt-Nguyen G. i in., *Willingness to pay for reduced incontinence symptoms*, British Journal of Urology 1997, 80(4): 557-562
 18. [REDACTED] *Betmiga[®] (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi – analiza ekonomiczna, 2014*
 19. Kato D., Tabuchi H. i Uno S., *Safety, Efficacy, and Persistence of Long-Term Mirabegron Treatment for Overactive Bladder in the Daily Clinical Setting: Interim (1-Year) Report from a Japanese Post-Marketing Surveillance Study*, Low Urin Tract Symptoms. 2017, 10.1111/luts.12188
-

-
20. Kato D., Uno S., Van Schyndle J. i in., *Persistence and adherence to overactive bladder medications in Japan: A large nationwide real-world analysis*, Int J Urol. 2017, 24(10): 757-764
 21. 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 Urology 2013; 13: 45
 22. Kim A., Lee K.S, Jung R. i in., *Health Related Quality of Life in Patients with Side-Effects after Antimuscarinic Treatment for Overactive Bladder*, Low Urin Tract Symptoms 2017 (3):171-175
 23. Kobelt G., Jönsson L., Mattiasson A. i in., *Cost-effectiveness of new treatments for overactive bladder: the example of tolterodine, a new muscarinic agent: a Markov model*, Neurourology and Urodynamics 1998, 17(6): 599-611
 24. Lee KS., Choo MS., Seo JT, i in., *Impact of overactive bladder on quality of life and resource use: results from Korean Burden of Incontinence Study (KOBIS)*, Health and Quality of Life Outcomes 2015, 13:89
 25. Martan A., Masata J., Krhut J. i in., *Persistence in the treatment of overactive bladder syndrome (OAB) with mirabegron in a multicenter clinical study*, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017, 210: 247-25
 26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
 27. Nazir J., Maman K., Neine M-E i in., *Cost-Effectiveness of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Agents for the Treatment of Adults with Overactive Bladder in the United Kingdom*, Value in Health 2015, 18: 783-790
 28. Nitti V.W., Rovner E.S., Franks B. i in., *Persistence With Mirabegron Versus Tolterodine in Patients With Overactive Bladder*, Am J Pharm Benefits. 2016, 8(2): 25-33
 29. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013—2015; M.P. 2017, poz. 989
 30. Pindoria N., Malde S., Nowers J. i in., *Persistence with mirabegron therapy for overactive bladder: a real life experience*, Neurourol Urodyn. 2017, 36(2): 404-408
-

-
31. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 05.05.2014 r.)
 32. Radziszewski P., Baranowski W., Nowak-Markwitz E. i in., Wytyczne Zespołu Ekspertów odnośnie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u kobiet z nietrzymaniem moczu i pęcherzem nadreaktywnym, *Ginekologia Polska* 2010; 81(10): 789-793
 33. 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
 34. 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, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 29.04.2014 r.)
 35. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2018 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie
 36. Sussman D., Yehoshua A., Kowalski J. i in., *Adherence and persistence of mirabegron and anticholinergic therapies in patients with overactive bladder: a real-world claims data analysis*, *Int J Clin Pract.* 2017, 71 (3-4)
 37. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 38. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 39. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
-

-
40. 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
 41. Wagg A., Compion G., Fahey A. i in., *Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience*, BJU International 2012, 110(11): 1767-1774
 42. Wagg A., Foley S., Peters J. i Scrine L., *Persistence with mirabegron beta-3 adrenoceptor agonist, versus antimuscarinics in patients with over-active bladder: Early UK experience*, Eur Urol Suppl. 2015, 14/2;e267
 43. Wagg A., Franks B., Ramos B. i in., *Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada*, Can Urol Assoc J. 2015, (9-10): 343-50
 44. Wagg A.S., Foley S., Peters J. i in., *Persistence and adherence with mirabegron vs antimuscarinics in overactive bladder: Retrospective analysis of a UK General Practice prescription database*, Int J Clin Pract. 2017, 71(10)
-