



IGNORANTIA NOCET

Betmiga<sup>®</sup> (mirabegron)  
w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu  
pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych,  
uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

Analiza kliniczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

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

Warszawa, 15.10.2018 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto: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 kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.14.2018.KB\_EL.4

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola jakości</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna</li> <li>⊗ Koncepcja analizy</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania</li> <li>⊗ Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków</li> <li>⊗ Opis ograniczeń i dyskusji</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów</li> <li>⊗ Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków</li> <li>⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola obliczeń</li> </ul>

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

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>13</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>18</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>20</b>
3.1. Źródła danych .....	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	21
3.3.1. Strategia wyszukiwania .....	21
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	22
3.3.3. Badania włączone .....	23
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	26
3.4.1. Strategia wyszukiwania .....	26
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	27
3.4.3. Badania włączone .....	29
3.5. Ocena jakości badań.....	34
3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	34
3.7. Włączone badania pierwotne .....	35
3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	35

---

---

3.7.2. Punkty końcowe .....	46
3.7.3. Ocena w skali GRADE .....	63
3.7.4. Ocena homogeniczności .....	65
3.7.5. Ekstrakcja danych .....	70
3.7.6. Ocena jakości informacji .....	70
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	82
<b>4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa MIR w leczeniu OAB.....</b>	<b>85</b>
4.1. Ocena skuteczności MIR względem placebo na podstawie badań randomizowanych .....	85
<b>4.1.1. Jakość życia .....</b>	<b>86</b>
<b>4.1.2. Epizody nietrzymania moczu w ciągu doby .....</b>	<b>87</b>
<b>4.1.3. Liczba mikcji w ciągu doby .....</b>	<b>88</b>
4.2. Ocena bezpieczeństwa MIR względem PLC na podstawie badań randomizowanych .....	90
<b>4.2.1. Zgony .....</b>	<b>91</b>
<b>4.2.2. Działania niepożądane .....</b>	<b>92</b>
<b>4.2.3. Zdarzenia niepożądane .....</b>	<b>101</b>
4.2.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa mirabegronu w podgrupach w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni .....	131
<b>4.3. Ocena bezpieczeństwa mirabegronu na podstawie badania eksperymentalnego bez grupy kontrolnej Yamaguchi 2015b .....</b>	<b>133</b>
4.3.1. Działania niepożądane .....	134
4.3.2. Zdarzenia niepożądane .....	136

---

---

<b>4.4. Ocena skuteczności mirabegronu na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.....</b>	<b>137</b>
4.4.1. Jakość życia.....	137
4.4.2. Odpowiedź na leczenie .....	141
4.4.3. Liczba mikcji w ciągu doby .....	143
4.4.4. Liczba epizodów parcia naglącego w ciągu doby .....	143
4.4.5. Liczba epizodów nocnego oddawania moczu w ciągu doby .....	145
<b>4.5. Ocena bezpieczeństwa mirabegronu na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.....</b>	<b>145</b>
4.5.1. Zgony.....	146
4.5.2. Działania niepożądane .....	147
4.5.3. Zdarzenia niepożądane.....	156
4.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa mirabegronu w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie .....	159
4.6.1. Zgony.....	160
4.6.2. Działania niepożądane .....	160
4.6.3. Zdarzenia niepożądane.....	161
4.6.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	163
4.6.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	164
4.6.6. Zaburzenia naczyniowe.....	164
4.6.7. Zaburzenia serca .....	166
<b>5. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....</b>	<b>167</b>
<b>6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>170</b>

---

---

6.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Betmiga <sup>®</sup> .....	170
6.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności .....	171
6.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	173
6.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA w 2018 roku .....	175
6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	178
6.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA 2017 .....	180
6.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu URPLW MiPB z 2015 roku.....	182
<b>7. Ograniczenia.....</b>	<b>183</b>
<b>8. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>184</b>
8.1. Podsumowanie oceny skuteczności.....	184
8.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....	186
8.2.1. Badania eksperymentalne, jednoramienne.....	187
8.2.2. Badania obserwacyjne .....	187
8.2.3. Badania dodatkowe.....	188
8.3. Podsumowanie uzupełniającej oceny bezpieczeństwa.....	189
8.4. Wnioski końcowe .....	189
<b>9. Dyskusja .....</b>	<b>191</b>
<b>10. Załączniki.....</b>	<b>195</b>
10.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	195
10.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	198

---

---

10.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	198
10.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	199
10.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	203
10.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	207
10.6.1. Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (MIR vs PLC).....	207
10.6.2. Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej .....	245
10.6.3. Badania obserwacyjne .....	248
10.6.4. Badania włączone dodatkowo .....	265
10.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	269
10.7.1. Etap I .....	269
10.7.2. Etap II .....	273
10.8. Skale oceny jakości badań .....	276
10.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	284
10.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	285
10.11. Wykresy forest-plot.....	287
10.11.1. Zgony.....	287
10.11.2. Działania niepożądane .....	287
10.11.3. Zdarzenia niepożądane.....	291
<b>11. Spis tabel .....</b>	<b>301</b>
<b>12. Spis rysunków .....</b>	<b>311</b>
<b>13. Bibliografia.....</b>	<b>314</b>

---





## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALT	aminotransferaza alaninowa
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APTC	ang. <i>Antiplatelet Trialists' Collaboration</i> - kryteria powikłań zakrzepowo-zatorowych
AST	aminotransferaza asparaginowa
AUA	ang. <i>American Urology Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> - wskaźnik masy ciała
BOO	ang. <i>bladder outlet obstruction</i> – przeszkoda podpęcherzowa
BPM	ang. <i>beats per minute</i> – uderzenia na minutę
BSO	ang. <i>bilateral salpingo-oophorectomy</i> – obustronne wycięcie jajnika i jajowodu
BT	ang. <i>bladder training</i> – trening pęcherza
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> - baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CYP3A	cytochrom P450 3A
DARE	ang. <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> – baza danych zawierająca opracowania wtórne
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Towarzystwo Urologiczne
EKG	badanie elektrokardiograficzne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ER	ang. <i>extended release</i> - przedłużone uwalnianie
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – populacja pełnej analizy
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FESO	fesoterodyna
GCP	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – współczynnik przesączania kłębuszkowego
GGTP	gamma-glutamylotransferaza
GRA	ang. <i>global response assessment</i> – ogólna ocena odpowiedzi
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
H	homogeniczność
HMG-CoA	3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICIQ-FLUTS	ang. <i>International Consultation on Incontinence female lower urinary tract symptoms questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia u kobiet z zaburzeniami dolnych dróg moczowych
ICIQ-OAB	ang. <i>International Consultation on Incontinence overactive bladder questionnaire</i> – kwestionariusz służący ocenie jakości życia związanej z nietrzymaniem moczu i związanym z tym parciem nagłym
I-PPS	ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> – międzynarodowa skala objawów ze strony gruczołu krokowego
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KHQ	ang. <i>King's Health Questionnaire</i> – kwestionariusz zdrowia Kinga
LUTS	ang. <i>lower urinary tract symptoms</i> – objawy ze strony dolnych dróg moczowych
MA	metaanaliza
MACE	ang. <i>major of adverse cardiovascular events</i> – poważne, niekorzystne incydenty sercowo-naczyniowe
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MHLW	ang. <i>Ministry of Health, Labour and Welfare</i> – japońskie Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej
MIR	mirabegron
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NHS EED	ang. <i>National Health Service Economic Evaluation Database</i> -- baza analiz ekonomicznych brytyjskiego systemu służby zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNM	nagłące nietrzymanie moczu
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OAB	ang. <i>overactive bladder</i> – zespół pęcherza nadreaktywnego
OAB-q	ang. <i>overactive bladder questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia u chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego
OABq-SF	ang. <i>overactive bladder questionnaire short form</i> – skrócona forma kwestionariusza oceny jakości życia u chorych zespołem pęcherza nadreaktywnego

Skrót	Rozwinięcie
OABSS	ang. <i>Overactive Bladder Symptom Score</i> – skala oceny nasilenia dolegliwości ze strony pęcherza moczowego
OBS	okres obserwacji
OD	ang. <i>overactive detrusor</i> – nadreaktywność wypieracza
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OXY	oksybutynina
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit - Risk Evaluation Report</i> - okresowy raport oceny stosunku korzyści do ryzyka
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PFDI	ang. <i>pelvic floor distress inventory</i> – kwestionariusz oceny zaburzeń czynności dna miednicy
PFMT	ang. <i>pelvic floor muscle training</i> – ćwiczenia mięśni dna miednicy
PGI-I	ang. <i>patient global impression of improvement</i> – ogólne wrażenie poprawy w ocenie chorego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
POP-Q	ang. <i>pelvic organ prolapse quantification system</i> – skala służąca do obiektywnej oceny zaburzeń statyki narządu płciowego u kobiet
PPBC	ang. <i>Patient Perception of Bladder Condition</i> – stan pęcherza w ocenie chorego
PPIUS	ang. <i>Patient Perception of Intensity of Urgency Scale</i> – skala intensywności parcia naglącego
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>periodic safety update report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
QD	łac. <i>quaque die</i> – raz dziennie
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized clinical trial</i> – randomizowane badania kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SAF	ang. <i>safety analysis set</i> – populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa
SCIE	ang. <i>Science Citation Index Expanded</i> – Rozszerzony indeks cytowań naukowych
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SOL	solifenacyna
SR	ang. <i>slow release</i> – spowolnione uwalnianie
TAH	ang. <i>total abdominal hysterectomy</i> – całkowita histerektomia brzuszna
TOL	tolterodyna
TOT	ang. <i>trans-obturator tape</i> – taśma syntetyczna wprowadzana pod środkowy odcinek cewki moczowej
TS-VAS	ang. <i>treatment satisfaction-visual analog scale</i> – wizualna skala analogowa dotycząca oceny satysfakcji chorego z leczenia
TVT	ang. <i>tension free vaginal tape</i> – beznapięciowa taśma prolenowa

Skrót	Rozwinięcie
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS-UB	ang. <i>urgency bother visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa dotycząca uciążliwości objawów ze strony pęcherza
VH	ang. <i>vaginal hysterectomy</i> – histerektomia pochwowa

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Betmiga® (mirabegron) stosowanego w II linii farmakologicznego leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z placebo (brakiem leczenia).

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 półtrwania.

### METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYNIKI

W I etapie przeglądu zidentyfikowano łącznie 20 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji (*Chen 2018, Kelleher 2018, Sebastianelli 2018, Rosa 2018, Fest 2017, Drake 2017, Obloza 2017, Olivera 2016, Rosa 2016, Wagg 2016, Bragg 2014, Caremel 2014, Cui 2014, Leone 2014, Maman 2014, Rossanese 2014, Sacco 2014, Bridgeman 2013, Sanford 2013* oraz *Wu 2014*). Spośród nich szczegółowo opisano najnowsze, tj. opublikowane w 2018 i 2017 roku.

---

---

W wyniku II etapu wyszukiwania do analizy klinicznej włączono:

- ⊗ 10 badań randomizowanych dotyczących porównania MIR względem placebo (*ARIES, CAPRICORN, DRAGON, Kosilov 2015; Kuo 2015, SCORPIO, SYNERGY, SYMPHONY, Yamaguchi 2014* oraz *Yamaguchi 2015*), spośród których ocena skuteczności była możliwa na podstawie badań *SCORPIO* i *SYNERGY*, natomiast ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o dane ze wszystkich włączonych badań;
- ⊗ 1 badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej: *Yamaguchi 2015b*, które wykorzystano do oceny bezpieczeństwa;
- ⊗ 1 badanie randomizowane, z którego wykorzystano jedynie wyniki dla MIR: badanie *TAURUS*, które wykorzystano do oceny bezpieczeństwa;
- ⊗ 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (*BELIEVE, Chen 2017, Duckett 2016, Kato 2017, Krhut 2016, Nozawa 2016, Pindoria 2015*), spośród których badania *Krhut 2016* i *Duckett 2016* wykorzystano do oceny skuteczności, natomiast do oceny bezpieczeństwa włączono wszystkie badania z wyjątkiem *Duckett 2016*.

Dodatkowo do analizy włączono publikacje zawierające dodatkowe wyniki skuteczności w populacji docelowej dla badań RCT, tj. *Raport STA 2013*, badanie *Nitti 2013b*, badanie *Nitti 2014* oraz badanie *Wagg 2014*.

W celu przeprowadzenia uzupełniającej analizy bezpieczeństwa do analizy włączono:

- ⊗ 2 publikacje EMA (ChPL Betmiga<sup>®</sup> i EMA 2017);
- ⊗ 1 publikację FDA (FDA 2018);
- ⊗ 1 wpis w bazie ADRReports;
- ⊗ 1 dokument na stronie URPLW MiPB.

Natomiast od Zamawiającego otrzymano publikację do dodatkowej oceny bezpieczeństwa z 2017 roku, tj. okresową ocenę bezpieczeństwa/okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka (PBRER/PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report*).

Ocenie homogeniczności poddano badania randomizowane z okresem obserwacji wynoszącym 12 tygodni. W jej wyniku określono homogeniczność badań jako stosunkowo wysoką. Nie zidentyfikowano czynników uniemożliwiających przeprowadzenie odpowiednich metaanaliz.

---

---

## Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności została przeprowadzona na podstawie zarówno badań randomizowanych, jak i obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.

W badaniach RCT dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni wykazano, iż terapia mirabegronem jest związana ze znamienne statystycznie wyższą poprawą jakości życia ocenianą na podstawie skali OAB-q oraz skali TS-VAS niż stosowanie placebo. Korzystne dla mirabegronu w porównaniu do placebo wyniki skuteczności odnotowano również dla redukcji liczby epizodów nietrzymania moczu oraz częstości mikcji w ciągu doby.

Wyniki badań obserwacyjnych potwierdziły wysoką skuteczność mirabegronu w odniesieniu do poprawy jakości życia i odpowiedzi na leczenie w długim okresie obserwacji (52 tygodnie), jak również w stosunku do punktów końcowych świadczących o nasileniu objawów OAB w czasie 12 tygodni.

## Bezpieczeństwo

Analiza częstości występowania zdarzeń/działań niepożądanych w czasie maksymalnie 12 tygodni wykazała, że mirabegron jest lekiem o korzystnym profilu bezpieczeństwa. W odniesieniu do większości analizowanych w populacji chorych z objawami OAB zaburzeń nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy mirabegronem i placebo. Wykazano znamienne statystycznie, niższą częstość występowania bloku AV I stopnia w grupie chorych poddanych terapii MIR w porównaniu z grupą PLC. U chorych poddanych terapii MIR znacząco częściej odnotowywano jedynie występowanie zapalenia nosogardzieli (wynik MA 4 badań), zaburzeń serca ogółem (na podstawie jednego badania), ciężkich zdarzeń niepożądanych (na podstawie jednego z 9 badań), zakażeń dróg moczowych (na podstawie jednego z 5 badań), zmiany rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze przed i po południu (na podstawie jednego badania) oraz zmiany skurczowego ciśnienia tętniczego (na podstawie jednego badania), zmiany tętna (wynik MA z 2 badań).

Wyniki badania eksperymentalnego bez grupy kontrolnej wykazały, że zdarzenia i działania niepożądane ogółem odnotowano u stosunkowo wysokich odsetków chorych (odpowiednio 91% i 34%), jednak istotne jest iż ciężkie zdarzenia i działania niepożądane występowały u bardzo niskiego odsetka chorych.

Na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych na bardzo dużych próbach oraz w długich okresach obserwacji (odpowiednio dla N=9 795 w czasie 12 tygodni, dla N=848 w

---

czasie 52 tygodni oraz dla N=1 139 w czasie 65 tygodni) odzwierciedlających rzeczywisty profil bezpieczeństwa mirabegronu w warunkach praktyki klinicznej, częstości występowania zarówno działań niepożądanych, jak i zdarzeń niepożądanych były relatywnie niskie (odpowiednio 6% i 2,5% do 4% w czasie 12 tygodni oraz 21% i ok. 43% w czasie 52 tygodni). Istotnym jest, że nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu a ciężkie działania niepożądane odnotowano u znacznie poniżej 1% chorych w czasie 12 tygodni i u poniżej 1,5% w czasie 52 tygodni. Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 52 tygodni stwierdzono u 7,5% chorych. Wyniki te mogą wskazywać, że w praktyce klinicznej ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych może być znacznie niższe niż sugerują wyniki badań randomizowanych.

Na podstawie dużego badania RCT (badanie *TAURUS*) przeprowadzonego w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie, z którego uwzględniono wyniki tylko dla chorych poddanych terapii MIR w dawce 50 mg wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych wyniosła około 60% a działania niepożądane odnotowano u około 26% chorych. Wśród nich raportowano najczęściej zaburzenia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Oceny stosunku korzyści do ryzyka dokonano na podstawie okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa oraz oceny stosunku korzyści do ryzyka produktu *Betmiga*® (PSUR/PBRER, ang. *Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit - Risk Evaluation Report*). Profil bezpieczeństwa mirabegronu u chorych z objawami OAB uznano za dobry. Profil uzyskany po wprowadzeniu leku do obrotu był spójny z tym uzyskanym w czasie badań klinicznych, dlatego też stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku *Betmiga*® u chorych z objawami OAB oceniono jako korzystny.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Wykazano, że mirabegron charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Zdarzenia, które odnotowywano najczęściej występowały stosunkowo rzadko, a wystąpienie zdarzeń sklasyfikowanych jako ciężkie stwierdzano bardzo rzadko. W dokumentach tych wskazano, że najczęściej odnotowywane jest występowanie zakażeń układu moczowego i dolnych dróg oddechowych, nudności, ból głowy i brzucha, nadciśnienia tętniczego, biegunki, zaparc, zawrotów głowy oraz tachykardii.



---

## WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie mirabegronu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w farmakoterapii II linii leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych.

Przeprowadzone analizy wskazują, że można wnioskować o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa mirabegronu w populacji docelowej.

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

Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że mirabegron stanowi wartościową opcję terapeutyczną dla tych chorych, u których terapia lekami antymuskarynowymi nie powiodła się, bądź nie była tolerowana czy też była związana z nieakceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) [18] celem analizy klinicznej dla leku Betmiga® (mirabegron) stosowanego w leczeniu objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

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

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;

- ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”*, wersja 5.1.0.

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

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;

- ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [2] stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

#### 3.1. Źródła danych

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

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

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

---

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

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

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

## **3.2. Selekcja odnalezionych badań**

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków

██████████

W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ██████ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 3.3.2. i 3.4.2.

## **3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne**

### **3.3.1. Strategia wyszukiwania**

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

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

---

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw produktu leczniczego. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.3.

### **3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>1</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [18]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

---

<sup>1</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [5]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

W poniższej tabeli umieszczono kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych w etapie I:

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. wysiłkowe nietrzymanie moczu.
Interwencja	Mirabegron w dawce 50 mg/dobę w postaci tabletek doustnych. <b>Komentarz:</b> zalecana dawka MIR zgodnie z ChPL Betmiga® wynosi 50 mg/dobę. U niektórych chorych z zaburzeniami wątroby i nerek zaleca się zastosowanie dawki 25 mg/dobę – w przypadku odnalezienia badań w takiej podgrupie dla MIR w dawce 25 mg/dobę, będą one włączane do analizy	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim. Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje w językach innych niż wskazane w kryteriach włączenia. Abstrakty konferencyjne.

### 3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 163 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 6 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 20 przeglądów systematycznych (*Chen 2018* [25], *Kelleher 2018* [29], *Sebastianelli 2018* [39], *Rosa 2018* [34]<sup>2</sup>, *Fest 2017* [28], *Drake 2017* [27], *Obloza 2017* [32], *Olivera 2016* [33], *Rosa 2016* [35], *Wagg 2016* [40], *Bragg 2014* [22], *Caremel 2014* [24], *Cui 2014* [26], *Leone 2014* [30], *Maman 2014* [31], *Rossanese 2014* [36], *Sacco 2014* [37], *Bridgeman 2013* [23], *Sanford 2013* [38], *Wu 2014* [41]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

<sup>2</sup> Przegląd systematyczny *Rosa 2018* jest aktualizacją publikacji *Rosa 2016*

---

Ze względu na dużą liczbę zidentyfikowanych opracowań, wyniki i szczegółową ocenę jakości przedstawiono wyłącznie dla najnowszych przeglądów systematycznych, tj. tych opublikowanych w 2018 i 2017 roku.

Wyniki tych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.6., pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 10.4. a wyniki oceny jakości - w rozdziale 10.5.

Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż duża część z analizowanych przeglądów objęła zakresem czasowym wyszukiwania badania opublikowane nie później niż do grudnia 2017 roku a pozostałe nie uwzględniają najnowszych, opublikowanych w pełnym tekście badań pierwotnych. Ponadto, w przeglądach zidentyfikowano kilka ograniczeń tj.: brano pod uwagę badania dla porównań mirabegronu względem komparatora innego niż placebo (leki antymuskarynowe) lub mirabegronu w dawce innej niż 50 mg. Ponadto przeglądy te dotyczyły zastosowania mirabegronu zarówno u chorych w I, jak i II linii leczenia, w związku z czym wnioskowanie w nich przedstawione nie odpowiada w pełni populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego opracowania.

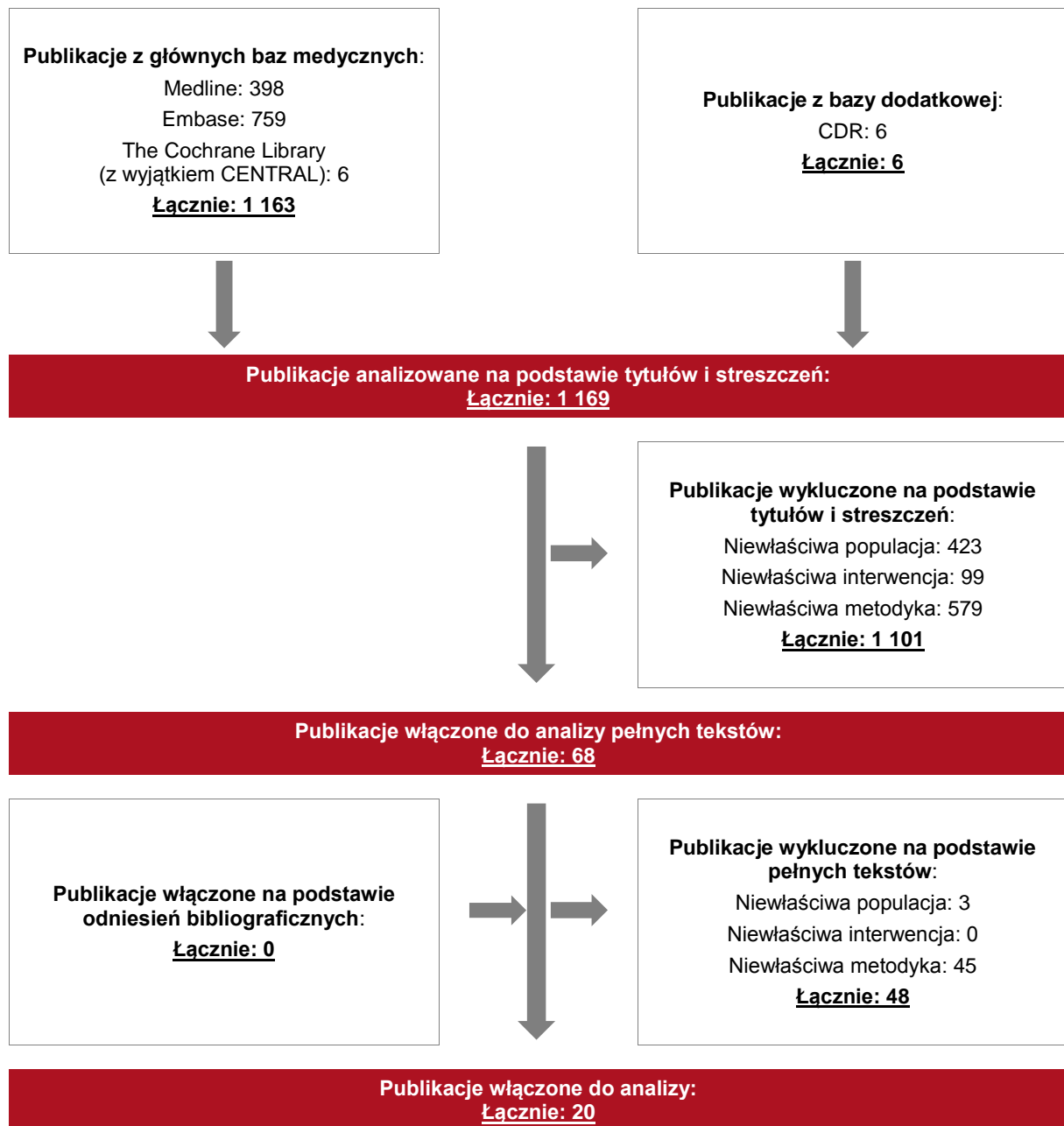
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast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

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.7.

---



**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I**



---

## 3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2.). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

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

Celem wyszukiwania było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących mirabegron z placebo (brakiem leczenia) określonym jako komparator dla analizowanej interwencji. Celem wyszukiwania było również odnalezienie badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, dla każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.3.

---

### 3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, z kolei trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa). W celu identyfikacji publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania mirabegronu, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

**Tabela 2.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap IIa – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB), uprzednio leczeni lekami antymuskarynowymi; <b>Komentarz:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ do analizy skuteczności włączano badania, w których co najmniej 70% chorych było uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi;</li> <li>⊗ do analizy bezpieczeństwa włączano badania niezależnie od linii leczenia (założono, że linia leczenia nie będzie miała znaczącego wpływu na częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych).</li> </ul>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. wysiłkowe nietrzymanie moczu.
<b>Interwencja</b>	Mirabegron w dawce 50 mg/dobę w postaci tabletek doustnych. <b>Komentarz:</b> zalecana dawka MIR zgodnie z ChPL Betmiga® wynosi 50 mg/dobę. U niektórych chorych z zaburzeniami wątroby i nerek zaleca się zastosowanie dawki 25 mg/dobę – w przypadku odnalezienia badań w takiej podgrupie dla MIR w dawce 25 mg/dobę, będą one włączane do analizy	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. MIR w dawce 100 mg, MIR w skojarzeniu z innym lekiem

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	Placebo (brak leczenia).	Niezgodne z kryteriami włączenia, np. leki antymuskarynowe
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące oceny: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jakości życia;</li> <li>⊗ odpowiedzi na leczenie;</li> <li>⊗ nasilenia objawów OAB;</li> <li>⊗ profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne ze wskazanymi w kryteriach włączenia, np. farmakokinetyka, farmakodynamika.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Niezgodne z kryteriami włączenia, np. opisy przypadków, opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne. Publikacje w językach innych niż polski i angielski. Abstrakty konferencyjne.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). <b>Komentarz:</b> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora. Włączano badania z okresem obserwacji dłuższym niż w badaniach randomizowanych dla porównania MIR vs PLC. Włączano badania, w których uczestniczyło co najmniej 100 chorych.	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim. <b>Komentarz:</b> włączano jedynie publikacje pełnotekstowe	
<b>Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB) <b>Komentarz:</b> do analizy bezpieczeństwa włączano badania niezależnie od linii leczenia (założono, że linia leczenia nie będzie miała znaczącego wpływu na częstość występowania	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	zdarzeń/działań niepożądanych).	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Pełnotekstowe publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 386 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 92 publikacje;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 399 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLWMIpB, w której odnaleziono 1 publikację;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, w której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów oraz przeglądzie referencji ostatecznie do analizy włączono 18 publikacji, z czego:

- ⊗ 15 publikacji dotyczyło 10 badań randomizowanych porównujących mirabegron z placebo:
  - ⊗ badanie *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a* [110]),
  - ⊗ badanie *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013* [101]),
  - ⊗ badanie *DRAGON* (publikacja *Chapple 2013b* [92]),
  - ⊗ badanie *Kosilov 2015* [106];
  - ⊗ badanie *Kuo 2015* (publikacje *Kuo 2015* [108] oraz *Kuo 2015b* [109]);
  - ⊗ badanie *SCORPIO* (publikacje *Khullar 2013a* [104] i *Khullar 2013b* [105]),
  - ⊗ badanie *SYMPHONY*<sup>3</sup> (publikacja *Abrams 2014* [90]);

<sup>3</sup> badanie randomizowane, w którym u chorych stosowano opcjonalnie: solifenacynę w różnych dawkach, mirabegron w różnych dawkach, MIR i SOL w leczeniu skojarzonym lub placebo, wykorzystano jedynie dane dla mirabegronu w dawce 50 mg oraz dla placebo, ponieważ tylko ich ocena była celem niniejszej analizy

- ⊗ badanie *SYNERGY* (publikacja *Herschorn 2017* [102] i publikacje *Robinson 2017* [116], *Weber 2018* [119] oraz *White 2018* [120]);
- ⊗ badanie *Yamaguchi 2014* [123];
- ⊗ badanie *Yamaguchi 2015* [122].
- ⊗ 1 publikacja dotyczyła badania eksperymentalnego bez grupy kontrolnej: *Yamaguchi 2015b* [121].
- ⊗ 1 publikacja dotyczyła badania randomizowanego, w którym u chorych stosowano mirabegron w różnych dawkach lub tolterodynę<sup>4</sup>, z którego wykorzystano jedynie wyniki dla MIR: badanie *TAURUS* (publikacja *Chapple 2013a* [93]).

Ponadto do analizy włączono również:

- ⊗ 2 publikacje zawierające dodatkowe wyniki dla badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* i *Yamaguchi 2014: Raport STA 2013* [97] oraz *Nitti 2013b* [112];
- ⊗ 1 publikację zawierającą dodatkowe wyniki dla badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* oraz dla badania *TAURUS*: *Nitti 2014* [111];
- ⊗ 1 publikację *Wagg 2014* [118], w której przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa w podgrupach chorych w wieku co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat pochodzące z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* łącznie, a także z badania *TAURUS*.

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

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

---

<sup>4</sup>badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami. Zostało włączone pomimo braku placebo jako komparatora. Jedyne wysokiej jakości badanie randomizowane, w którym przedstawiono wyniki dla MIR w długim okresie obserwacji, tj. 52 tygodnie na dużej grupie chorych

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

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

Zidentyfikowano również badania obserwacyjne, dotyczące oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Włączono 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej: badanie *BELIEVE* (publikacja *Freeman 2018*) [100], badanie *Chen 2017* [95], badanie *Duckett 2016* [96], badanie *Kato 2017* [103], badanie *Krhut 2016* [107], badanie *Nozawa 2016* [113] wraz z publikacją *Yoshida 2017* [124], badanie *Pindoria 2015* [115].

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem chorych z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, u których stosowano MIR w dawce 25 mg.

W wyniku wyszukiwań przeprowadzonych na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa MIR włączono:

- ⊕ 2 publikacje EMA (ChPL Betmiga® [94] i EMA 2017 [98]);
- ⊕ 1 publikację FDA (FDA 2018) [99];
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [91];
- ⊕ 1 dokument na stronie URPLWMIPB [117].

---

Dodatkowo włączono dane od Zamawiającego, tj. okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa oraz oceny stosunku korzyści do ryzyka produktu *Betmiga*<sup>®</sup> (PSUR/PBRER, ang. *Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit - Risk Evaluation Report*) [114]. Dane te zostaną dołączone do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

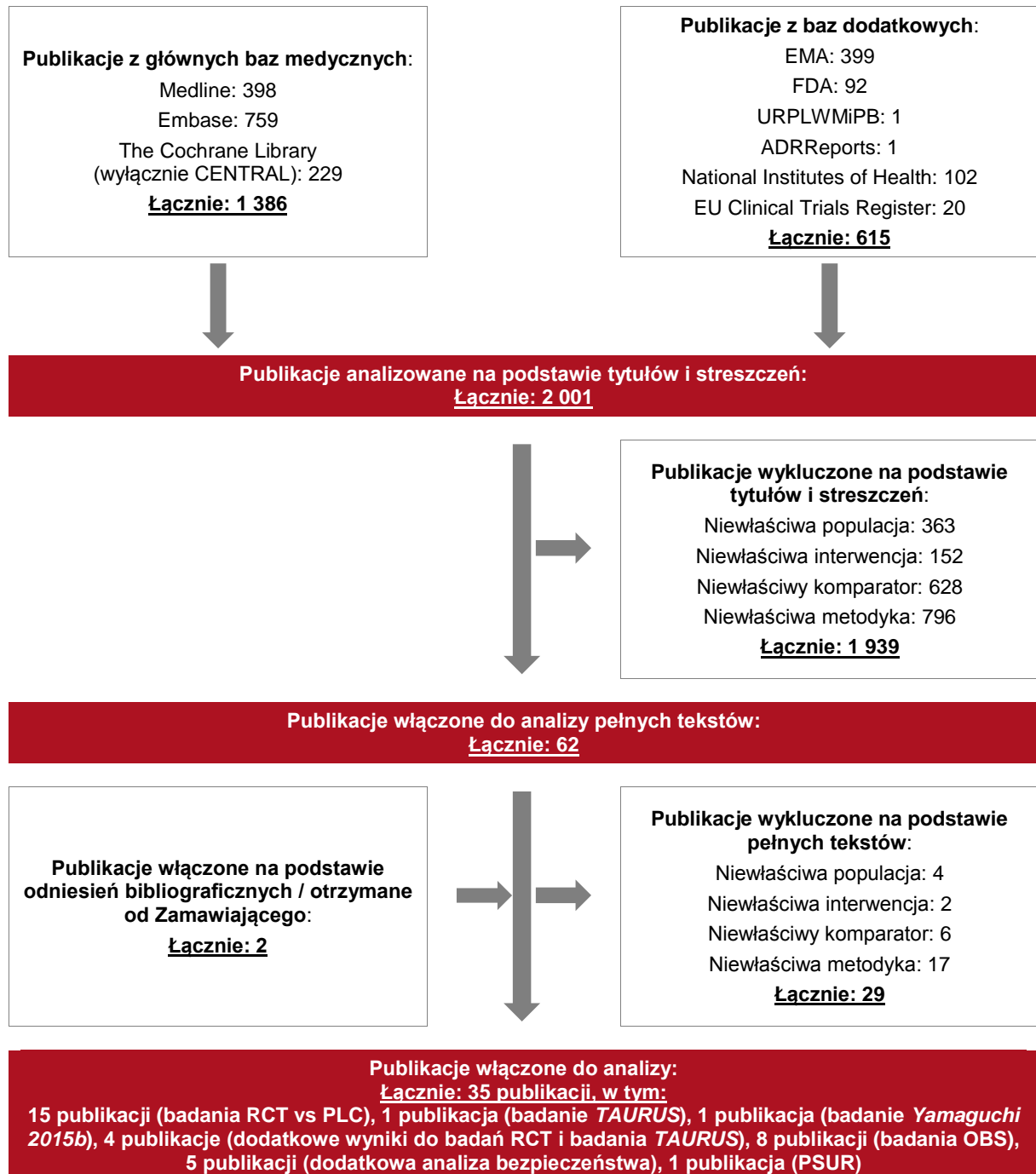
Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 8 rekordów opisujących badania kliniczne, w tym 3 badania w fazie rekrutacji chorych, 3 badania zakończone (nieopublikowane), 1 badanie w fazie przed rozpoczęciem rekrutacji oraz 1 badanie o nieznanym statusie (data zakończenia badania minęła, status badania nie został zaktualizowany od ponad 2 lat). Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 10.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.7.

---



**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II**



---

### 3.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [5]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [19]. W załączniku 10.8 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 109 i Tabela 110).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [13]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [21] a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [17]. W załączniku 10.8 przedstawiono wzory skal.

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [8]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 10.8 (Tabela 116).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [6] (Tabela 115 w załączniku 10.8).

### 3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 20 przeglądów systematycznych, spośród których szczegółowej analizie poddano tylko najnowsze publikacje, tj. te, które zostały opublikowane w 2018 i 2017 roku.

Najnowsze przeglądy systematyczne obejmują wyszukiwaniem okres maksymalnie do grudnia 2017 roku.

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

---

dla chorych, u których leki antymuskarynowe są nieskuteczne lub źle tolerowane. Autorzy podkreślają również, że mirabegron jest lekiem o korzystnym profilu bezpieczeństwa w zakresie częstości występowania sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych.

Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych przedstawione przez ich autorów wraz ze wskazaniem przeszukanych baz oraz informacją o okresie objętym wyszukiwaniem badań przedstawiono w załączniku 10.4.

## 3.7. Włączone badania pierwotne

### 3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

#### 3.7.1.1. Badania eksperymentalne

##### Badania randomizowane (MIR vs PLC)

Do analizy włączono 10 badań randomizowanych, w większości podwójnie zaślepionych, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo MIR względem PLC, obejmujących 12-tygodniowy okres obserwacji (*ARIES*, *CAPRICORN*, *DRAGON*, *Kosilov 2015*, *Kuo 2015*, *SCORPIO*, *SYNERGY*, *SYMPHONY*, *Yamaguchi 2014* oraz *Yamaguchi 2015*). Badania te są badaniami wieloośrodkowymi oraz międzynarodowymi (z wyjątkiem badań *Yamaguchi 2014*

oraz *Yamaguchi 2015*, które były klasyfikowane jedynie jako wieloośrodkowe, a także badania *Kosilov 2015* klasyfikowanego jako badanie jednoośrodkowe).

Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich włączonych badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 5 dla *ARIES*, *Kosilov 2015*, *Kuo 2015*, *SCORPIO*, *SYMPHONY* i *Yamaguchi 2014* oraz na 3 dla *CAPRICORN*, *DRAGON*, *SYNERGY* oraz *Yamaguchi 2015* spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Uczestnikami 5 badań (*ARIES*, *CAPRICORN*, *DRAGON*, *SCORPIO* oraz *SYMPHONY*) byli dorośli chorzy z objawami OAB występującymi co najmniej od 3 miesięcy, ze średnią częstością mikcji większą lub równą 8 w ciągu doby oraz co najmniej trzema epizodami parcia naglącego (w 3 lub 4 stopniu), z lub bez nietrzymania moczu podczas prowadzenia 3-dniowego dzienniczka mikcji. W badaniu *SYNERGY* uczestnikami byli dorośli chorzy z objawami OAB występującymi przez co najmniej 3 ostatnie miesiące, ze średnią częstością mikcji większą lub równą 8 w ciągu doby, średnią dobową liczbą epizodów parć naglących

≥1

oraz odnotowaną w dzienniczku mikcji średnią liczbą epizodów nietrzymania moczu w ciągu tygodnia ≥3. W badaniu *Kosilov 2015* uczestniczyli dorośli chorzy >65 r.ż. cierpiący na OAB o ciężkim nasileniu (średnia dobową liczbą epizodów nietrzymania moczu co najmniej 3), przy czym chorzy byli leczeni uprzednio lekami antymuskarynowymi różnych generacji nie krócej niż rok przed badaniem. W badaniu *Kuo 2015* uczestnikami byli dorośli chorzy z objawami OAB trwającymi minimum 12 tygodni z dobową średnią liczbą mikcji większą lub równą 8 oraz dobową średnią liczbą parcia naglącego lub naglącego nietrzymania moczu co najmniej 1 (wyznaczoną na podstawie 3-dniowego dzienniczka mikcji). W badaniach *Yamaguchi 2014* oraz *Yamaguchi 2015* uczestnikami były osoby w wieku co najmniej 20 lat z objawami OAB występującymi co najmniej od 24 tygodni, ze średnią częstością mikcji większą lub równą 8 w ciągu doby oraz co najmniej jednym epizodem parcia naglącego na dobę i/lub co najmniej jednym epizodem nietrzymania moczu na dobę podczas 3-dniowego prowadzenia dzienniczka mikcji.

Najwięcej chorych włączono do badania *SCORPIO* (987 osób), a najmniej do badania *Kosilov 2015* (122 osoby).

We wszystkich 10 badaniach w grupie badanej stosowano MIR doustnie w dawce 50 mg, raz dziennie, natomiast w grupie kontrolnej stosowano PLC doustnie, raz dziennie.

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

### **Badanie eksperymentalne jednoramienne**

Do analizy włączono jedno badanie eksperymentalne, nierandomizowane (badanie *Yamaguchi 2015b*), w którym analizowano bezpieczeństwo MIR w czasie 52 tygodni.

Jakość danych w publikacji oceniono za pomocą skali NICE na 6 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Kryterium porównywalności nie dotyczyło ocenianego badania. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii badanie zostało ocenione jako IID.

Uczestnikami badania byli dorośli chorzy w wieku co najmniej 20 lat, leczeni ambulatoryjnie, z ciągłymi objawami OAB trwającymi co najmniej 24 tygodnie, z dobową średnią liczbą mikcji

---

co najmniej 8 oraz dobową średnią liczbą epizodów parcia naglącego i/lub naglącego nietrzymania moczu odpowiednio co najmniej 1 (odnotowana w dzienniczku mikcji).

W okresie *run-in* wszyscy chorzy stosowali raz dziennie doustnie MIR w dawce 50 mg. W przypadku niewystarczającej skuteczności leku oraz jeśli nie zagrażało to życiu chorego w 8. tygodniu badania istniała możliwość zwiększenia dawki do 100 mg.

### **Badanie włączone dodatkowo**

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

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

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

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

Porównawczą charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę (ang. *critical appraisals*) każdego z nich zamieszczono w załączniku (rozdział 10.6).

---

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka badań eksperymentalnych włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>Okres obserwacji 12 tygodni</b>							
<b>ARIES [110]</b>	Randomizowane, podwójnie zaślepione, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe, klasyfikacja AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	14 tygodni: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i> ), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ≥ 18 r.ż.;</li> <li>⊕ objawy OAB od co najmniej 3 miesięcy;</li> <li>⊕ średnia częstość mikcji ≥ 8 w ciągu doby;</li> <li>⊕ co najmniej trzy epizody parcia naglącego (w 3 lub 4 stopniu), z lub bez nietrzymania moczu podczas 3 dni.</li> </ul>	Grupa badana N=442	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	<u>Grupa kontrolna</u> PLC raz dziennie, doustnie**;
<b>CAPRICORN [101]</b>		Skala Jadad: 3/5	16 tygodni: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i> ), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia oraz 2 tygodnie okresu obserwacji ( <i>last visit</i> )		Grupa badana N=440		
<b>DRAGON [92]</b>		Skala Jadad: 3/5	14 tygodni: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i> ), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia		Grupa badana N=167	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	<u>Grupa kontrolna</u> PLC raz dziennie, doustnie**
				Grupa kontrolna N=453			
					Grupa kontrolna N=433		
					Grupa kontrolna N=166		

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
SCORPIO [104, 105]		Skala Jadad: 5/5	14 tygodni: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. run-in), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia		Grupa badana N=493  Grupa kontrolna N=494	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	<u>Grupa kontrolna</u> PLC raz dziennie, doustnie**
Kosilov 2015 [106]	Randomizowane, pojedynczo zaślepienie, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	3 miesiące: badania rozpoczęły się od przeprowadzania testu urodynamicznego. Uczestnicy otrzymali po raz pierwszy tabletki badania i stosowali je przez 6 tygodni. Test urodynamiczny został powtórzony na koniec okresu obserwacji.	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ &gt;65 r.ż., cierpiący na OAB o ciężkim nasileniu (średnia dobową liczbą epizodów nietrzymania moczu ≥3);</li> <li>⊕ chorzy leczeni uprzednio lekami antymuskarynowymi różnych generacji nie krócej niż rok przed badaniem;</li> </ul>	Grupa badana N=63  Grupa kontrolna N=59	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	<u>Grupa kontrolna</u> PLC raz dziennie, doustnie**
Kuo 2015 [108, 109]	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, klasyfikacja AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	14 tygodni: 2 tygodnie okresu wstępnego pojedynczo zaślepienie (tzw. run-in), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni podwójnie zaślepienie okresu leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ≥ 18 r.ż;</li> <li>⊕ objawy OAB od co najmniej 3 miesięcy;</li> <li>⊕ średnia częstość mikcji ≥ 8 w ciągu doby;</li> <li>⊕ co najmniej jeden epizod parcia naglącego i/lub nietrzymania moczu podczas 3 dni.</li> </ul>	Grupa badana N=372  Grupa kontrolna N=377	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	<u>Grupa kontrolna</u> PLC raz dziennie, doustnie**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>SYMPHONY</i> [90]	Randomizowane, podwójnie zaślepione, prowadzone w grupach równoległych, z aktywną grupą kontrolną oraz placebo, wielośrodkowe, klasyfikacja AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	14 tygodni: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i> ), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ≥ 18 r.ż.;</li> <li>⊗ średnia częstość mikcji ≥ 8 w ciągu doby;</li> <li>⊗ co najmniej jeden epizod parcia naglącego (w 3 lub 4 stopniu), z lub bez nietrzymania moczu podczas 3 dni.</li> </ul>	<p>Grupa badana N=78</p> <p>Grupa kontrolna N=81</p>	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	<u>Grupa kontrolna</u> PLC raz dziennie, doustnie**
<i>Yamaguchi 2014</i> [123]		Skala Jadad: 5/5	16 tygodni: 2 tygodnie okresu wstępnego badania ( <i>run-in</i> ), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia oraz 2 tygodnie okresu obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ≥ 20 r.ż.;</li> <li>⊗ objawy OAB od co najmniej 24 tygodni;</li> <li>⊗ średnia częstość mikcji ≥ 8 w ciągu doby;</li> <li>⊗ co najmniej jeden epizod parcia naglącego na dobę, z lub bez co najmniej jednym epizodem nietrzymania moczu na dobę, podczas 3 dni.</li> </ul>	<p>Grupa badana N=369</p> <p>Grupa kontrolna N=368</p>	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	<u>Grupa kontrolna</u> PLC raz dziennie, doustnie**
<i>Yamaguchi 2015</i> [123]		Skala Jadad: 5/5			<p>Grupa badana N=208</p> <p>Grupa kontrolna N=211</p>	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	<u>Grupa kontrolna</u> PLC raz dziennie, doustnie**



Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>SYNERGY</b> [102, 116]	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 3/5	18 tygodni: 4 tygodnie okresu wstępnego pojedynczo zaślepienie badania (tzw. <i>run-in</i> ), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni podwójnie zaślepienie okresu leczenia, po którym następują 2 tygodnie badania <i>run-out</i> , w którym chorzy otrzymywali PLC;	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ≥ 18 r.ż.;</li> <li>⊗ objawy OAB od co najmniej 3 miesięcy;</li> <li>⊗ średnia częstość mikcji ≥ 8 w ciągu doby;</li> <li>⊗ co najmniej jeden epizod parcia naglącego na dobę, z lub bez co najmniej jednym epizodem nietrzymania moczu na dobę, podczas 3 dni.</li> </ul>	<p>Grupa badana N=422</p> <p>Grupa kontrolna N=429</p>	<p><u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie</p>	<p><u>Grupa kontrolna</u> PLC raz dziennie, doustnie**;</p> <p>MIR w dawce 25 mg* raz dziennie doustnie;</p> <p><u>Aktywna kontrola*</u> SOL w dawce 5 mg raz dziennie doustnie;</p> <p>SOL w dawce 5 mg + MIR w dawce 25 mg raz dziennie doustnie;</p> <p>SOL w dawce 5 mg + MIR w dawce 50 mg raz dziennie doustnie;</p>
<b>Okres obserwacji 52 tygodnie</b>							
<b>Yamaguchi 2015b</b> [121]	Nierandomizowane, wieloośrodkowe otwarte, bez grupy kontrolnej, klasyfikacja AOTMiT: IID	Skala NICE: 6/8	1 tydzień tzw. okresu <i>run-in</i> , po którym nastąpiło leczenia trwające 52 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ≥20 lat leczenia ambulatoryjnie z ciągłymi objawami OAB trwającymi ≥24 tygodnie;</li> <li>⊗ dobową średnią liczbę mikcji ≥8;</li> <li>⊗ dobową średnią liczbę epizodów parcia naglącego ≥1 i/lub naglącego nietrzymania moczu ≥1 (odnotowana w dzienniczku mikcji).</li> </ul>	<p>Grupa badana N=146</p>	<p><u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie</p>	n/d
<b>Okres obserwacji 52 tygodnie</b>							

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>TAURUS</b> [93]	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, z aktywną grupą kontrolną, wielośrodkowe, międzynarodowe, klasyfikacja AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	54 tygodnie: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i> ), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 52 tygodnie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ≥ 18 r.ż.;</li> <li>⊗ objawy OAB od co najmniej 3 miesięcy;</li> <li>⊗ średnia częstość mikcji ≥ 8 w ciągu doby;</li> <li>⊗ co najmniej trzy epizody parcia naglącego (w 3 lub 4 stopniu), z lub bez nietrzymania moczu podczas 3 dni.</li> </ul>	Grupa badana N=812	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	<u>Grupa kontrolna</u> MIR w dawce 100 mg; <u>Aktywna kontrola</u> TOL w dawce 4 mg*

\*grupy nieuwzględnione w analizie ze względu na jej zakres

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

### 3.7.1.2. Badania obserwacyjne

Do analizy włączono 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej. Badania *BELIEVE*, *Chen 2017*, *Krhut 2015* oraz *Nozawa 2016* obejmowały okres 12 tygodni, badanie *Pindoria 2015* obejmowało zakres 26 tygodni, badanie *BELIEVE* oraz *Duckett 2016* – 52 tygodni oraz badanie *Kato 2017* – 65 tygodni.

Jakość danych w publikacjach oceniono za pomocą skali NICE. Ocena ta wykazała, że najwyższą jakością cechuje się badanie *Krhut 2016*, które oceniono na 7 punktów z 8 możliwych a najniższą – badanie *Pindoria 2015*, które uzyskało tylko 2 punkty. Pozostałe badania oceniono jako stosunkowo wysokiej jakości, gdyż otrzymały po 6 punktów.

Do badań włączono chorych ze zdiagnozowanym OAB. Większość chorych została poddana terapii mirabegronem w dawce 50 mg. Większość badań to badania prospektywne. Jedynie badania *Chen 2017* oraz *Pindoria 2015* to badania obserwacyjne retrospektywne.

Porównawczą charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę (ang. *critical appraisals*) każdego z nich zamieszczono w załączniku (rozdział 10.6).

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>Okres obserwacji 12 tygodni</b>							
<i>Chen 2017 [95]</i>	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe	Skala NICE 6/8; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	12 tygodni, przy czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowane w okresie od 4. do 12. tygodnia	⊛ chorzy ze zdiagnozowanym nadreaktywnym pęcherzem leczeni mirabegronem w monoterapii;	Grupa badana N=234	<u>Grupa badana</u> MIR doustnie, nie podano dawki*	n/d
<i>Nozawa 2016 [113, 124]</i>	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe	Skala NICE 6/8; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	12 tygodni	⊛ chorzy stosujący MIR w leczeniu OAB; ⊛ chorzy z objawami parcia naglącego, częstomoczu oraz naglącego nietrzymania moczu; ⊛ chorzy nieleczeni uprzednio mirabegronem.	Grupa badana N=10 711 (przy czym liczba chorych podanych w charakterystyce wartości początkowych N=9 725)	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie (przy czym część chorych w dawce 25 mg)	n/d
<i>Krhut 2016 [107]</i>	Obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe	Skala NICE 7/8; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	12 tygodni	⊛ chore kobiety z objawami OAB trwającymi minimum 3 miesiące;	Grupa badana N=165	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	n/d
<b>Okres obserwacji 26 tygodni</b>							
<i>Pindoria 2015 [115]</i>	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, bez grupy kontrolnej	Skala NICE 2/8; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	od 6 do 18 miesięcy (średnia: 10 miesięcy)	⊛ idiopatyczny pęcherz nadreaktywny; ⊛ nagłe lub mieszane nietrzymanie moczu; ⊛ chorzy, którzy rozpoczęli leczenie mirabegronem na pomiędzy majem 2013 i kwietniem 2014;	N=197	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	n/d
<b>Okres obserwacji 52 tygodnie</b>							

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>BELIEVE</i> [100]	Obserwacyjne prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe	Skala NICE: 6/8; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	52 tygodnie	⊛ dorośli chorzy z objawami OAB i przepisany MIR w ramach rutynowej praktyki klinicznej	Grupa badana (SAF): N=848	<u>Grupa badana</u> MIR doustnie, nie podano dawki*	n/d
<i>Duckett 2016</i> [96]	Seria przypadków, prospektywne	Skala NICE: 6/8; Klasyfikacja AOTMiT: IVA	52 tygodnie	⊛ chorzy, którym przepisano mirabegron w okresie luty 2013 – sierpień 2014; ⊛ chorzy z objawami OAB, którzy zostali poddani badaniu w szpitalnej klinice uroginekologicznej;	Grupa badana N=234	<u>Grupa badana</u> MIR doustnie, nie podano dawki*	n/d
<b>Okres obserwacji 65 tygodni</b>							
<i>Kato 2017</i> [103]	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe	Skala NICE: 6/8 Klasyfikacja AOTMiT: IVC	65 tygodni	⊛ chorzy, którzy rozpoczęli leczenie mirabegronem z powodu parcia naglącego, dziennego częstomoczu ⊛ lub naglącego nietrzymania moczu związanego z OAB; ⊛ chorzy nieleczeni wcześniej mirabegronem;	Grupa badana N=1139 (populacja SAF)	<u>Grupa badana</u> MIR wg instrukcji znajdującej się na recepcie	n/d

\*w publikacji nie podano dawki, jednak biorąc pod uwagę fakt, iż jest to badanie obserwacyjne odzwierciedlające praktykę lekarską, uznano, że dawkowanie było zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Betmiga®* [94]

### 3.7.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy, które mają znaczenie w leczeniu objawów OAB i zostały tym samym wskazane w Analizie problemu decyzyjnego [2], tj. punkty końcowe odnoszące się do:

- ⊗ jakości życia związanej z chorobą;
- ⊗ odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ nasilenia/przebiegu choroby;
- ⊗ profilu bezpieczeństwa.

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany w poniższych zestawieniach, ani uwzględniany w analizie.

Należy zaznaczyć, że w analizowanych badaniach oceniano również wyniki dla grup, w których stosowano MIR w dawkach innych niż 50 mg, jednakże są to dawki inne niż zalecane w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Betmiga®* [94], stąd dane dla tych grup nie zostały uwzględnione w analizie. W przypadku badania obserwacyjnego retrospektywnego *Chen 2017* oraz *Duckett 2016* nie podano informacji o dawce leku, jednak uznano, że chorym przepisywano lek zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Betmiga®*.

Według *Cochrane Handbook* [8] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP<sup>5</sup> (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań randomizowanych (*ARIES*, *CAPRICORN*, *DRAGON*, *Kosilov 2015*, *Kuo 2015*, *SCORPIO*, *SYMPHONY*,

---

<sup>5</sup> ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna

---

SYNERGY, Yamaguchi 2014 oraz Yamaguchi 2015<sup>6</sup>) analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ jakość życia:
  - ⊙ jakość życia oceniana w skali OAB-q;
  - ⊙ jakość życia oceniana w skali TS-VAS<sup>7</sup>;
- ⊕ średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi ogółem oraz w podgrupach:
  - ⊙ chorzy, którzy przegrali wcześniejsze leczenie z powodu niewystarczającej skuteczności;
  - ⊙ chorzy, którzy przegrali wcześniejsze leczenie z powodu niskiej tolerancji leku;
- ⊕ średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi (wynik skumulowany);
- ⊕ średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi ogółem oraz w podgrupach:
  - ⊙ chorzy, którzy przegrali wcześniejsze leczenie z powodu niewystarczającej skuteczności;
  - ⊙ chorzy, którzy przegrali wcześniejsze leczenie z powodu niskiej tolerancji leku;
- ⊕ średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi (wynik skumulowany);
- ⊕ częstość występowania zgonów;
- ⊕ częstość występowania działań niepożądanych, w tym:
  - ⊙ częstość występowania działań niepożądanych ogółem;
  - ⊙ częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego;
  - ⊙ częstość występowania zaburzeń psychicznych;
  - ⊙ częstość występowania zaburzeń układu nerwowego;

---

<sup>6</sup> przedstawiono punkty końcowe analizowane w ramach niniejszej analizy, co nie jest równoznaczne z faktem, iż każdy z nich był analizowany na podstawie wszystkich wskazanych badań

<sup>7</sup> ang. *treatment satisfaction-visual analogue scale* – wizualna skala analogowa do oceny satysfakcji z leczenia

---

- ⊗ częstość występowania zaburzeń w obrębie oka;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń serca;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń naczyniowych;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym:
  - ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem;
  - ⊗ częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń układu nerwowego;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń psychicznych;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń w obrębie oka;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń serca;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń naczyniowych;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych;
  - ⊗ częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (APTC/MACE).

W ramach długoterminowej oceny bezpieczeństwa na podstawie nierandomizowanego badania eksperymentalnego *Yamaguchi 2015b* w okresie 52 tygodni analizie poddano:

- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych, w tym:
  - ⊗ częstość występowania działań niepożądanych ogółem;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń naczyniowych;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń w wynikach laboratoryjnych.



- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym:
  - ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem;
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń serca.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych *Chen 2017*, *Krhot 2016*, *Nozawa 2016* dla 12 tygodni, badania *Pindoria 2015* dla 26 tygodni, badania *Duckett 2016* dla 26 tygodni, badania *BELIEVE* dla 52 tygodni oraz badania *Kato 2017* dla 65 tygodni analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ jakość życia:
  - ⊗ zmiana jakości życia oceniana w skali OABq-SF;
  - ⊗ zmiana jakości życia oceniana w skali PPIUS<sup>8</sup>;
  - ⊗ zmiana jakości życia oceniana w skali VAS-UB<sup>9</sup>;
  - ⊗ zmiana jakości życia oceniana w skali ICIQ-FLUTS<sup>10</sup>;
  - ⊗ zmiana jakości życia oceniana w skali PFDI<sup>11</sup>;
- ⊗ odpowiedź na leczenie:
  - ⊗ odpowiedź na leczenie oceniana w skali PGI-I<sup>12</sup>;
  - ⊗ odpowiedź na leczenie oceniana w skali GRA<sup>13</sup>;
- ⊗ ocena nasilenia objawów choroby:
  - ⊗ zmiana liczby mikcji w ciągu doby;
  - ⊗ zmiana liczby epizodów parcia naglącego w ciągu doby;
  - ⊗ zmiana liczby epizodów nocnego oddawania moczu;
- ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa, w tym:
  - ⊗ częstość występowania zgonów;
  - ⊗ częstość występowania działań niepożądanych ogółem;
  - ⊗ częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów);
  - ⊗ częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego;

<sup>8</sup> ang. *patients' perception of intensity of urgency scale* – skala intensywności parcia naglącego w ocenie chorego

<sup>9</sup> ang. *urgency bother visual analogue scale* – wizualna skala analogowa dotycząca uciążliwości objawów ze strony pęcherza

<sup>10</sup> ang. *International Consultation on Incontinence female lower urinary tract symptoms questionnaire* – kwestionariusz służący do oceny jakości życia u kobiet z zaburzeniami dolnych dróg moczowych

<sup>11</sup> ang. *pelvic floor distress inventory* – pojawienie się niepokoju związanego z problemami w obrębie dna miednicy

<sup>12</sup> ang. *the patient global impression of improvement* – ogólne wrażenie poprawy w ocenie chorego

<sup>13</sup> ang. *global response assessment* – ogólna ocena odpowiedzi

- ⊗ częstość występowania zaburzeń w obrębie oka;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń układu nerwowego;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń serca;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń naczyńiowych;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych;
- ⊗ częstość występowania układu rozrodczego i piersi;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych;

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

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

Dodatkowo do analizy włączono publikację *Wagg 2014* [118], na podstawie której zaprezentowano wyniki bezpieczeństwa mirabegronu w czasie 12 tygodni (badania *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* łącznie) oraz w czasie 52 tygodni (badanie *TAURUS*) w podgrupach chorych w wieku co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat.

Odnosnie okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie analizowano punkty końcowe dotyczące:

- ⊗ częstości występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach.

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

- ⊗ częstości występowania zdarzeń i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ⊗ częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych;
- ⊗ częstości występowania zaburzeń układu nerwowego;

- ⊗ częstości występowania zaburzeń naczyniowych;
- ⊗ częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
- ⊗ częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach, natomiast szczegółowe zestawienia punktów końcowych nieuwzględnionych w analizie wraz z przyczynami zamieszczono w charakterystykach poszczególnych badań włączonych do analizy (załącznik, rozdział 10.6).

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

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

W odniesieniu do wyników dotyczących kwestionariusza OABSS różnica nie wyniosła 3 punktów, w związku z czym można wnioskować, że zmiana nie była istotna klinicznie. Należy jednak podkreślić, że wnioskowanie o istotności klinicznej tego wyniku przedstawiono w oparciu o dane źródłowe, które dotyczyły dłuższego okresu obserwacji (12 tygodni). W związku z powyższym odstąpiono od przedstawienia wnioskowania o istotności klinicznej tych punktów końcowych.

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

**Tabela 5.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej dla wybranych punktów końcowych uwzględnionych w analizie**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu	<b>SCORPIO (Khullar 2013b)</b>	Oceniano średnią zmianę liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby. Nie podano dokładnej definicji dla tego punktu końcowego.	Ujemna wartość średniej zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	Odnaleziono dane w <i>EMA assessment report</i> z 2012 r. [98] dotyczące leków antymuskarynowych, w którym podano informację, że za wynik klinicznie istotny przyjmuje się poprawę w zakresie nietrzymania moczu wyrażoną jako co najmniej 50% redukcja epizodów nietrzymania moczu.
Zmiana częstości mikcji	<b>SCORPIO (Khullar 2013b)</b>	Oceniano średnią zmianę liczby mikcji w ciągu doby. Nie podano dokładnej definicji dla tego punktu końcowego.	Ujemna wartość średniej zmiany częstości mikcji względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	b/d

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Jakość życia	OAB-q	<b>SYNERGY (Robinson 2017)</b>	<p>OAB-q to 33-elementowy kwestionariusz oceny jakości życia wypełniany przez chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego składający się z dwóch podskali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 7-elementowej podskali dotyczącej objawów przeszkadzających, takich jak parcie nagłace, nokturia oraz nietrzymanie moczu</li> <li>⊗ 35-elementowej podskali HRQoL składającej się z 4 domen: radzenie sobie ze stresem, niepokój, trudności w zasypianiu, relacje społeczne.</li> </ul> <p>Każdy element oceniany jest w skali od 1 do 6, przy czym 1 oznacza „w ogóle”, natomiast 6 „bardzo” w przypadku objawów przeszkadzających, natomiast w przypadku HRQoL 1 oznacza „wcale”, natomiast 6 „cały czas”. Wyniki domen zostają zsumowane i zamienione na wynik o zakresie od 0 do 100. Wyższe wyniki wskazują na bardziej nasilone objawy lub na gorszą jakość życia.</p>	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali OAB-q względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	Zmiana wyniku w skali OAB-q $\geq 10$ punktów względem wartości początkowych stanowi minimalną istotną klinicznie różnicę [4, 116].
	TS-VAS	<b>SYNERGY (Robinson 2017)</b>	Ocena satysfakcji z leczenia dokonywana przez chorego. Zakres skali wynosi od 0 do 10, przy czym 0 oznacza całkowity brak satysfakcji z leczenia, natomiast 10 całkowitą satysfakcją z leczenia.	Dodatnia wartość zmiany wyniku w skali TS-VAS względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	b/d
	OAB-q SF	<b>Krhut 2015</b>	Skrócona forma OAB-q. Kwestionariusz wypełniany przez chorego składający się z 13 elementów odnoszących się do nasilenia objawów OAB. 6 dodatkowych elementów skali jest przeznaczonych do określenia wpływu OAB na jakość życia chorego, przy czym im wyższy wynik, tym wyższy wpływ.	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali OAB-q SF względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	b/d

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	PPIUS	<i>Krhut 2015</i>	5-punktowa skala, w której oceny dokonuje się w przedziale od 0 do 4 punktów. Wynik 0 w skali PPIUS oznacza „chory nie odczuwa potrzeby opróżniania pęcherza, ale robi to z innych przyczyn”, natomiast wynik 4 oznacza „nagłałe nietrzymanie moczu, wyciek moczu przed dotarciem chorego do łazienki”.	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali PPIUS względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	b/d
	VAS-UB (UB-VAS)	<i>Krhut 2015</i>	Skala służąca do badania subiektywnej oceny satysfakcji z leczenia przez chorego. Skala ocenia stopień nasilenia kłopotów/zmartwień związanych z parciem nagłym. Skala o zakresie od 0 do 100 punktów, przy czym 0 oznacza „brak kłopotów/zmartwień”, natomiast 100 oznacza kłopoty/zmartwienia o najcięższym nasileniu.	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali VAS-UB względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	b/d
	ICIQ-FLUTS	<i>Duckett 2016</i>	Kwestionariusz służący do oceny objawów dolnych dróg moczowych oraz wpływu na jakość życia u kobiet. Kwestionariusz składa się z 3 sekcji obejmujących 12 pytań: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 4 pytania dotyczą wypełniania pęcherza;</li> <li>⊗ 3 pytania dotyczą oddawania moczu;</li> <li>⊗ 5 pytań związanych jest z nietrzymaniem moczu.</li> </ul> Każde pytanie punktowane jest w skali od 1 do 4 punktów, a całość kwestionariusza może przyjąć wartości od 0 do 48 punktów [9, 12]	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali ICIQ-FLUTS względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	b/d

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	PFDI	<i>Duckett 2016</i>	<p>Kwestionariusz składający się z 46 części, służący do oceny wpływu zaburzeń dna miednicy na jakość życia związaną ze zdrowiem. Kwestionariusz tworzą 3 podskale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ pojawienie się zaniepokojenia związanego z wypadnięciem miednicy (zakres 0-300);</li> <li>⊗ pojawienie się zaniepokojenia związanego z zaburzeniami układu moczowego (zakres 0-300);</li> <li>⊗ pojawienie się zaniepokojenia związanego z problemami jelitowo-odbytniczymi (zakres 0-400) [3]</li> </ul>	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali PFDI względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	b/d
Odpowiedź na leczenie	PGI-I	<i>Duckett 2016</i>	Skala służąca do oceny poprawy lub pogorszenia objawów choroby względem wartości początkowych. Oceny dokonuje chory. Wynik może przyjąć wartość mieszczącą się w skali od 1 do 7, przy czym 1 oznacza zdecydowaną poprawę, natomiast 7 zdecydowane pogorszenie [10]	Im wyższa wartość w skali PGI-I, tym skuteczniejsze leczenie.	b/d
	GRA	<i>Duckett 2016</i>	<p>Skala służąca do oceny odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź może przyjmować wartość od -3 do 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ -3 – znaczne pogorszenie choroby;</li> <li>⊗ -2 – umiarkowane pogorszenie;</li> <li>⊗ -1 – łagodne pogorszenie;</li> <li>⊗ 0 – brak zmian;</li> <li>⊗ 1 – łagodna poprawa;</li> <li>⊗ 2 – umiarkowana poprawa;</li> <li>⊗ 3 – znaczna poprawa [11]</li> </ul>	Dodatnia wartość zmiany wyniku w skali GRA względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	b/d
<b>Bezpieczeństwo</b>					
Profil bezpieczeństwa		<i>ARIES (Nitti 2013a)</i>	Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem klasyfikacji MedDRA.	Wzrost liczby zdarzeń/działań	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>CAPRICORN (Herschorn 2013)</b>	<p>Według Cochrane Handbook [8] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</li> <li>⊗ związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</li> <li>⊗ możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</li> <li>⊗ prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</li> <li>⊗ definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio</li> </ul>	niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia.
	<b>Chen 2017</b>			
	<b>DRAGON (Chapple 2013b)</b>			
	<b>Duckett 2016</b>			
	<b>Kato 2017</b>			
	<b>Kosilov 2015</b>			
	<b>Kuo 2015</b>			
	<b>Krhut 2015</b>			
	<b>Nozawa 2016</b>			
	<b>Pindoria 2015</b>			
	<b>SCORPIO (Khullar 2013a)</b>			
	<b>SYNERGY (Herschorn 2017, White 2018)</b>			
	<b>SYMPHONY (Abrams 2014)</b>			



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Yamaguchi 2014</i>	zagrożające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności;		
	<i>Yamaguchi 2015</i>	* 4 - zagrożający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);		
	<i>Yamaguchi 2015b</i>	* 5 - śmiertelny.		
	<b>TAURUS (Chapple 2013a)</b>	<b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: * ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrożające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); * umiarkowane; * łagodne.		
Zgony	<b>ARIES (Nitti 2013a)</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane.	Im więcej zgonów wśród badanych, tym lek mniej bezpieczny.	Zgony są zdarzeniem istotnym klinicznie.
	<i>Kuo 2015</i>			
	<b>SYMPHONY (Abrams 2014)</b>			
	<b>SYNERGY (Herschorn 2017, White 2018)</b>			
	<i>Yamaguchi 2014</i>			
	<i>Yamaguchi 2015</i>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Nitti 2013b</i>			
	<b>TAURUS</b> (Chapple 2013a)			
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (APTC/MACE)	<b>ARIES</b> (Nitti 2013a)	Wszystkie zgony oraz ciężkie zdarzenia o potencjalnej przyczynie sercowo-naczyniowej były oceniane przez niezależną komisję orzekania według kryteriów powikłań zakrzepowo-zatorowych (ang. <i>Antiplatelet Trialists' Collaboration/Major Adverse Cardiovascular Events</i> (APTC/MACE).	Zdarzenie oceniano jako powikłanie zakrzepowo-zatorowe lub nie zakrzepowo-zatorowe.	b/d
	<b>CAPRICORN</b> (Herschorn 2013)			
	<b>SCORPIO</b> (Khullar 2013a)			
	<b>TAURUS</b> (Chapple 2013a)			

**Tabela 6.**  
**Punkty końcowe analizowane w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań randomizowanych**

Punkt końcowy		ARIES	CAPRICORN	DRAGON	Kosilov 2015	Kuo 2015	SCORPIO	SYMPHONY	SYNERGY	Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2015
<b>Skuteczność</b>											
Jakość życia	Zmiana wyniku w skali OABq	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana wyniku w skali TS-VAS	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu: ogółem		Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu: przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu jego niewystarczającej skuteczności		Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano

Punkt końcowy	<i>ARIES</i>	<i>CAPRICORN</i>	<i>DRAGON</i>	<i>Kosilov 2015</i>	<i>Kuo 2015</i>	<i>SCORPIO</i>	<i>SYMPHONY</i>	<i>SYNERGY</i>	<i>Yamaguchi 2014</i>	<i>Yamaguchi 2015</i>
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu: przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu niskiej tolerancji leku	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu (wynik skumulowany)	Oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana częstości mikcji: ogółem	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana częstości mikcji: przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu jego niewystarczającej skuteczności	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana częstości mikcji: przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu niskiej tolerancji leku	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano

Punkt końcowy	<i>ARIES</i>	<i>CAPRICORN</i>	<i>DRAGON</i>	<i>Kosilov 2015</i>	<i>Kuo 2015</i>	<i>SCORPIO</i>	<i>SYMPHONY</i>	<i>SYNERGY</i>	<i>Yamaguchi 2014</i>	<i>Yamaguchi 2015</i>
Zmiana częstości mikcji (wynik skumulowany)	Oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
<b>Bezpieczeństwo</b>										
Profil bezpieczeństwa	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano

**Tabela 7.**  
**Punkty końcowe analizowane w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych**

Punkt końcowy		<i>Chen 2017</i>	<i>Duckett 2016</i>	<i>Kato 2017</i>	<i>Krhut 2016</i>	<i>Nozawa 2016</i>	<i>Pindoria 2016</i>
<b>Skuteczność</b>							
Jakość życia	Zmiana wyniku w skali OABq-SF	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana wyniku w skali PPIUS <sup>14</sup>	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana wyniku w skali VAS-UB	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano

Punkt końcowy		<i>Chen 2017</i>	<i>Duckett 2016</i>	<i>Kato 2017</i>	<i>Krhut 2016</i>	<i>Nozawa 2016</i>	<i>Pindoria 2016</i>
	Zmiana wyniku w skali ICIQ-FLUTS	Nie oceniano	Oceniano w czasie 52 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana wyniku w skali PFDI	Nie oceniano	Oceniano w czasie 52 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedź na leczenie w skali PGI-I	Nie oceniano	Oceniano w czasie 52 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Odpowiedź na leczenie w skali GRA	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana częstości mikcji		Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana epizodów parcia naglącego		Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana epizodów nietrzymania moczu		Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano
<b>Bezpieczeństwo</b>							
Profil bezpieczeństwa		Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 52 tyg.	Oceniano w czasie 65 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 26 tyg.

### 3.7.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oceniono według zaleceń GRADE [6].

Jakość danych z pełnotekstowych publikacji do wszystkich badań randomizowanych włączonych do analizy oceniono jako wysoką.

Są to badania randomizowane, w większości podwójnie zaślepienie. Metodyka badań nie budzi zastrzeżeń. Nie odnotowano błędów w kwalifikacji chorych do badania. Utrata chorych jest udokumentowana. Raportowano wszystkie założone w analizie punkty końcowe. Nie zidentyfikowano również innych ograniczeń, które mogłyby stanowić podstawę do obniżania ogólnej oceny ich jakości.

W ramach publikacji *Raportu STA 2013* przedstawiono jedynie skumulowane wyniki dla badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO*, co uniemożliwiło poddanie ocenie ich homogeniczności, dlatego jakość tych danych oceniano jako średnią. Szczegółowy opis dotyczący badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* zamieszczono w rozdziale dotyczącym podsumowania oceny skuteczności (rozdział 8.1.). Również badania *Nitti 2013b*, *Nitti 2014* oraz *Wagg 2014* mają ograniczenie polegające na braku możliwości przeprowadzenia oceny homogeniczności (w publikacjach tych przedstawiano skumulowany wynik z kilku badań RCT, bez przedstawienia danych cząstkowych z każdego z nich), dlatego też ich jakość została oceniona jako średnia.

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

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

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa została określona jako krytyczna (jakość życia, odpowiedź na leczenie, ocena nasilenia objawów

---

choroby, profil bezpieczeństwa), ponieważ są one kluczowe w ocenie skuteczności terapii w leczeniu chorych na OAB oraz mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

Jakość badania eksperymentalnego nierandomizowanego *Yamaguchi 2015b* uznano za niską. Jest to badanie jednoramienne, długoterminowe, obejmujące okres 52 tygodni oraz przeprowadzone na licznej populacji chorych – ok. 200 chorych. W badaniu 50 chorych, w 8. tygodniu leczenia otrzymała wyższą dawkę leku (100 mg). Należy jednak podkreślić, że wyniki przedstawiono oddzielnie dla chorych przyjmujących MIR w dawce 50 mg oraz MIR w dawce 100 mg, w związku z tym podwyższenie dawki w trakcie leczenia nie stanowi ograniczenia i dlatego nie obniżono jakości do bardzo niskiej. Jakość punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa oceniono jako krytyczną, gdyż mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

Jakość wszystkich włączonych do analizy badań obserwacyjnych oceniono wyjściowo jako niską. Nie zidentyfikowano błędów w sposobie rekrutacji chorych do badań, sposobie pomiaru narażenia oraz wyników uznano za poprawny. Nie odnotowano również trudności w rozpoznaniu wpływu czynników zakłócających. Ponadto należy podkreślić, że badanie *Krhut 2016* otrzymało wysoką ocenę w skali NICE – 7 punktów na 8 możliwych, z kolei badania *BELIEVE*, *Chen 2017*, *Duckett 2016*, *Kato 2017* oraz *Nozawa 2016* otrzymały po 6 punktów w skali NICE, jednak zgodnie z założeniami oceny wg skali GRADE ich jakość należy uznać za niską.

Ograniczeniami we włączonych badaniach obserwacyjnych jest przede wszystkim brak informacji odnośnie stosowanej dawki w badaniu *BELIEVE*, *Chen 2017* oraz *Duckett 2016*, jednak uznano, że dawkowanie odzwierciedlało praktykę lekarską, gdzie zgodnie z ChPL standardowa dawka wynosi 50 mg MIR raz na dobę.

Kolejnym ograniczeniem jest oceniana populacja w badaniach, w których poddano analizie punkty końcowe dotyczące skuteczności. W przypadku badania *Duckett 2016* populację stanowiło ok. 70% chorych leczonych uprzednio lekami antymuskarynowymi a wyniki zostały zaprezentowane dla całej badanej populacji, natomiast w przypadku badania *Krhut 2016*, populację chorych poddanych uprzednio terapii lekami antymuskarynowymi stanowiło ok.

---



---

92% chorych, a wyniki podano dla populacji ogółem oraz populacji chorych kobiet, które nie odpowiedziały na uprzednie leczenie (ok. 55% populacji badanej).

W badaniu *TAURUS* nie zidentyfikowano ograniczeń, które mogłyby stanowić podstawę do obniżenia jego jakości, stąd oceniono ją na wysoką. Jest to badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, w którym udokumentowano utratę chorych z badania. Raportowano wszystkie założone w analizie bezpieczeństwa punkty końcowe. Jednocześnie, należy zauważyć, iż ograniczeniem w tym badaniu był brak możliwości porównania z grupą kontrolną, w której zastosowano placebo, stąd możliwe było jedynie wykorzystanie wyników dotyczących grupy MIR. Z tego względu ostatecznie oceniono jakość danych z tego badania jako średnią.

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

### **3.7.4. Ocena homogeniczności**

Ocenie homogeniczności poddano 10 badań randomizowanych włączonych do niniejszej analizy.

Wstępnej oceny homogeniczności tych badań dokonano na podstawie analizy ich metodyki, populacji oraz interwencji. Na podstawie wstępnej oceny z dalszej analizy homogeniczności wykluczono badanie *Kosilov 2015*, gdyż dotyczyło ono znacznie krótszego niż pozostałe badania okresu obserwacji (6 vs 12 tygodni).

Ostatecznie szczegółowej analizie poddano 9 badań randomizowanych, w których przedstawiono wyniki w czasie 1 tygodni. Wykazano, że analizowane badania cechują się stosunkowo wysoką homogenicznością. Nie zidentyfikowano rozbieżności uniemożliwiających przeprowadzenie odpowiednich metaanaliz.

Niską homogeniczność badań odnotowano jedynie w odniesieniu do typu OAB. Najprawdopodobniej rozbieżności pomiędzy badaniami wynikały z różnic w sposobie definiowania poszczególnych typów tych zaburzeń i w opinii analityków nie powinny wywierać znaczącego wpływu na uzyskiwane wyniki.

---

---

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

---

**Tabela 8.**  
**Podsumowanie oceny homogeniczności badań randomizowanych**

Cecha		Grupa	Porównywane badania								Homogeniczność		
			ARIES	DRAGON	CAPRICORN	Kuo 2015	SCORPIO	SYMPHONY	SYNERGY	Yamaguchi2 014		Yamaguchi 2015	
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	MIR 50 mg	442	167	440	372	493	78	422	369	208	Średnia	
		PLC	453	166	433	377	494	81	429	368	211	Średnia	
	Odsetek mężczyzn	MIR 50 mg	27,1	10,8	31,1	29,6	27,6	33,3	99 (23,5)	15,7	31 (14,9)	Średnia	
		PLC	23,8	9,0	30,5	26,0	27,9	33,3	102 (23,8)	15,8	42 (19,9)	Średnia	
	Średni wiek (SD) [lata]	MIR 50 mg	59,2 (13,5)	56,9 (12,5)	60,3 (12,22)	54,3 (14,21)	59,1 (12,36)	53,4 (14,0)	56,7 (13,3)	58,3 (13,88)	56,2 (13,59)	Wysoka	
		PLC	60,1 (13,8)	57,1 (12,9)	58,2 (13,73)	55,3 (13,63)	59,2 (12,30)	54,6 (13,4)	57,9 (13,0)	58,2 (14,18)	55,7 (12,89)	Wysoka	
	Typ OAB, n (%)	Nietrzymani e moczu z parcia naglącego	MIR 50 mg	135 (31,8)	67 (40,1)	164 (38,5)	124 (33,3)	192 (40,6)	18 (23,4)**	268 (63,5)	b/d	127 (61,4)	Średnia
			PLC	124 (28,6)	74 (44,6)	117 (28,2)	136 (36,1)	201 (41,9)	14 (17,5)**	285 (66,4)	b/d	126 (59,7)	Średnia
		Nietrzymani e moczu z przyczyn mieszanych	MIR 50 mg	156 (36,7)	47 (28,1)	148 (34,7)	67 (18,0)	108 (22,8)	10 (13,0)**	154 (36,5)	b/d	66 (31,9)	Niska
			PLC	176 (40,6)	52 (31,3)	137 (33,0)	56 (14,9)	102 (21,3)	9 (11,3)**	144 (33,6)	b/d	66 (31,3)	Niska
		Parcie naglące z częstomoczem*	MIR 50 mg	134 (31,5)	b/d	114 (26,8)	b/d	173 (36,6)	48 (62,3)**	b/d	b/d	b/d	Niska
			PLC	133 (30,7)	b/d	161 (38,8)	b/d	177 (36,9)	55 (68,8)**	b/d	b/d	b/d	Niska
	Leczenie farmakologiczne z		MIR 50 mg	b/d	77 (46,1)*	206 (48,4)	176 (47,3)	240 (50,7)	38 (49,4)**	195 (46,2)	233 (63,1)	123 (59,4)	Średnia

		Porównywane badania									Homogeniczność
Cecha	Grupa	ARIES	DRAGON	CAPRICORN	Kuo 2015	SCORPIO	SYMPHONY	SYNERGY	Yamaguchi2014	Yamaguchi2015	
powodu OAB w wywiadzie, n (%)	PLC	b/d	71 (42,8)*	217 (52,3)	169 (44,8)	238 (49,6)	40 (50,0)**	205 (47,8)	240 (65,2)	122 (57,8)	Średnia
Interwencja	MIR 50 mg	MIR w dawce 50 mg, raz na dobę przez okres 12 tyg.	MIR w dawce 50 mg, raz na dobę przez okres 12 tyg.	MIR w dawce 50 mg, raz na dobę przez okres 12 tyg.	MIR w dawce 50 mg, raz na dobę przez okres 12 tyg.	MIR w dawce 50 mg, raz na dobę przez okres 12 tyg.	MIR w dawce 50 mg, raz na dobę przez okres 12 tyg.	MIR w dawce 50 mg, raz na dobę przez okres 12 tyg.	MIR w dawce 50 mg, raz na dobę przez okres 12 tyg.	MIR w dawce 50 mg, raz na dobę przez okres 12 tyg.	Wysoka
	PLC	PLC, raz na dobę przez okres 12 tyg	PLC, raz na dobę przez okres 12 tyg	PLC, raz na dobę przez okres 12 tyg	PLC, raz na dobę przez okres 12 tyg	PLC, raz na dobę przez okres 12 tyg	PLC, raz na dobę przez okres 12 tyg	PLC, raz na dobę przez okres 12 tyg	PLC, raz na dobę przez okres 12 tyg	PLC, raz na dobę przez okres 12 tyg	Wysoka
Metodyka badania	Randomizacja	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Wysoka
	Zaślepienie	Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne	Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne	Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne	Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne	Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne	Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne	Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne	Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne	Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne	Wysoka
	Liczba ośrodków	132 (USA i Kanada)	84 (Europa i Rosja)	151 (56 z Europy i 95 z Ameryki Północnej)	67 ośrodków w krajach azjatyckich : Tajwanie, Korei, Chinach oraz Indiach)	189 (Europa i Australia)	b/d (wskazano jedynie, że badanie było wieloośrodkowe)	435 ośrodków w 42 krajach	b/d (wskazano jedynie, że badanie było wieloośrodkowe)	b/d (wskazano jedynie, że badanie było wieloośrodkowe)	Niska

		Porównywane badania									Homogeniczność
Cecha	Grupa	ARIES	DRAGON	CAPRICORN	Kuo 2015	SCORPIO	SYMPHONY	SYNERGY	Yamaguchi2 014	Yamaguchi 2015	
	Ocena w skali Jadad	5/5	3/5	3/5	5/5	5/5	5/5	3/5	5/5	3/5	Wysoka

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

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

^w badaniu Kosilov 2015 część wartości początkowych została podana dla wszystkich uczestników badania łącznie. W badaniu oprócz grupy MIR 50 mg oraz PLC grupy badane stanowili chorzy przyjmujący SOL 10 mg oraz skojarzenie MIR 50 mg + SOL 10 mg

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

### 3.7.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (MS, ANK) według następujących zasad:

- ⊗ ekstrahowano wyniki odnoszące się wyłącznie do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [2] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊗ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 10.9);
- ⊗ uwzględniano wyniki dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji (nie uwzględniano pośrednich okresów obserwacji);
- ⊗ nie uwzględniano wyników, dla których autorzy publikacji nie przedstawili danych na temat istotności statystycznej, a jednocześnie były niewystarczające do przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie;
- ⊗ w przypadku wyników dla podgrup chorych <75 r.ż. oraz ≥75 r.ż. pochodzących z publikacji *Yoshida 2017*, punkty końcowe uwzględniono jedynie w przypadku braku informacji dla populacji ogółem w badaniu *Nozawa 2016*, przy czym dane w obu grupach zsumowano i podano jako wynik dla populacji ogółem.

### 3.7.6. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań włączonych do niniejszej analizy przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 1.1.

Na podstawie analizy badań włączonych do analizy wykazano, że w odniesieniu do wielu aspektów oceny nie było możliwe określenie ryzyka błędu. Wynikało to przede wszystkim z niewystarczających danych zawartych w poszczególnych publikacjach.

---

Stwierdzono natomiast, że jeśli tylko dane przedstawione w badaniach były wystarczające, to ryzyko poszczególnych rodzajów błędów systematycznych oceniono jako niskie. Wysokie ryzyko błędu zidentyfikowano jedynie w badaniu *Kosilov 2015* w odniesieniu do błędu związanego ze znajomością interwencji oraz związanego z oceną punktów końcowych.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>ARIES</i>		<i>CAPRICORN</i>		<i>DRAGON</i>		<i>Kosilov 2015</i>	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>								
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Chorzy byli przydzielani do jednej z trzech grup w stosunku 1:1:1 za pomocą wygenerowanego komputerowo schematu.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy byli losowo przydzielani do jeden z trzech grup w stosunku 1:1:1 (brak opisu metody randomizacji)	Ryzyko niemożliwe do określenia	Chorzy byli losowo przydzielani do jeden z sześciu grup (brak opisu metody randomizacji)	Ryzyko niemożliwe do określenia	Chorzy przydzieleni do jednej z czterech grup w stosunku 1:1:1:1. Randomizacja została przeprowadzona metodą numerów porządkowych.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia



Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	ARIES		CAPRICORN		DRAGON		Kosilov 2015	
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)</b>								
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepione. Podczas okresu wstępnego zaślepieni byli tylko chorzy, natomiast w czasie badań właściwych, zaślepieni byli zarówno chorzy jak i badacze (nie podano opisu metody zaślepienia)	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zaślepione. Okres run-in pojedynczo zaślepiony, okres badania podwójnie zaślepiony (nie podano opisu metody zaślepienia)	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zaślepione. Podczas okresu wstępnego zaślepieni byli tylko chorzy, natomiast w czasie badań właściwych, zaślepieni byli zarówno chorzy, jak i badacze (nie podano opisu metody zaślepienia)	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie pojedynczo zaślepione (zaślepieni tylko chorzy). Tabletki zawierające substancje czynne oraz tabletki, które ich nie zawierają były wizualnie i organoleptycznie podobne.	Wysokie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)</b>								
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia	W badaniu zaślepieno tylko chorych.	Wysokie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	ARIES		CAPRICORN		DRAGON		Kosilov 2015	
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)</b>								
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)</b>								
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>ARIES</i>		<i>CAPRICORN</i>		<i>DRAGON</i>		<i>Kosilov 2015</i>	
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i> )								
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu

**Tabela 10.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Kuo 2015*, *SCORPIO*, *SYNERGY* wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Kuo 2015</i>		<i>SCORPIO</i>		<i>SYNERGY</i>	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Chorzy byli przydzielani do jednej z trzech grup w stosunku 1:1:1 za pomocą wygenerowanego komputerowo schematu ze stratyfikacją ze względu na miejsce.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy byli losowo przydzielani do jednej z czterech grup w stosunku 1:1:1:1 za pomocą wygenerowanego komputerowo schematu.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy byli losowo przydzieleni do jednej z sześciu grup w stosunku 2:2:1:1:1:1. Brak opisu metody randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepione. Podczas okresu wstępnego zaślepieni byli tylko chorzy, natomiast w czasie badań właściwych, zaślepieni byli zarówno chorzy jak i badacze (nie podano opisu metody zaślepienia)	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zaślepione. Podczas okresu wstępnego zaślepieni byli tylko chorzy, natomiast w czasie badań właściwych, zaślepieni byli zarówno chorzy jak i badacze. (nie podano opisu metody zaślepienia)	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zaślepione. Podczas okresu wstępnego zaślepieni byli tylko chorzy, natomiast w czasie badań właściwych, zaślepieni byli zarówno chorzy jak i badacze (nie podano opisu metody zaślepienia)	Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Kuo 2015</i>		<i>SCORPIO</i>		<i>SYNERGY</i>	
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>						
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu

**Tabela 11.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań SYMPHONY, Yamaguchi 2014 oraz Yamaguchi 2015 wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	SYMPHONY		Yamaguchi 2014		Yamaguchi 2015	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Chorzy byli przydzielani do 1 z 12 grup w stosunku 2:2:2:2:2:1:1:1:1:1:1:1:1 za pomocą interaktywnego, centralnego systemu rozpoznawania ze stratyfikacją na podstawie płci, kategorii wiekowej oraz regionu geograficznego	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1, po 6 osób w bloku.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy byli losowo przydzieleni do jednej z sześciu grup w stosunku 2:2:1:1:1:1 (brak opisu metody randomizacji)	Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Podczas okresu wstępnego zaślepieni byli tylko chorzy, natomiast w czasie badań właściwych, zaślepieni byli zarówno chorzy jak i badacze. W celu zaślepienia użyto metody podwójnego maskowania.	Niskie ryzyko błędu	Podczas okresu wstępnego zaślepieni byli tylko chorzy, natomiast w czasie badań właściwych, zaślepieni byli zarówno chorzy jak i badacze.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Podczas okresu wstępnego zaślepieni byli tylko chorzy, natomiast w czasie badań właściwych, zaślepieni byli zarówno chorzy jak i badacze (nie podano opisu metody zaślepienia)	Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>SYMPHONY</i>		<i>Yamaguchi 2014</i>		<i>Yamaguchi 2015</i>	
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona łącznie, bez wyszczególnienia utraty w każdej grupie.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>SYMPHONY</i>		<i>Yamaguchi 2014</i>		<i>Yamaguchi 2015</i>	
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>						
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu



### 3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania mirabegronu względem placebo porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak zgonów) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana liczby mikcji w ciągu doby) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

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

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

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

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając,

że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Dla wspólnych punktów końcowych z badań randomizowanych wykonano metaanalizy. Dane cząstkowe wykorzystane do tego celu przedstawiono w formie tabelarycznej wraz z wykresami typu *forest plot* w załączniku 10.11.

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 12.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

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



---

## Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

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

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

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

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

---

---

## 4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa MIR w leczeniu OAB

### 4.1. Ocena skuteczności MIR względem placebo na podstawie badań randomizowanych

Ocena skuteczności mirabegronu względem placebo została wykonana dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni na podstawie 2 pierwotnych badań randomizowanych:

- ⊗ badania *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013b*);
- ⊗ badania *SYNERGY* (publikacja *Robinson 2017*).

Ze względu na fakt, iż autorzy badań *ARIES* oraz *CAPRICORN* w oryginalnych publikacjach nie przedstawili wyników w populacji docelowej, do analizy włączono dodatkowo publikację *Raport STA* zawierającą skumulowane wyniki z 3 badań randomizowanych: *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO*.

Analizy dokonano jedynie dla populacji docelowej, tj. chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

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

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

Szczegółowa analiza dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w rozdziałach poniżej.

### 4.1.1. Jakość życia

#### 4.1.1.1. OAB-q

Wyniki badania SYNERGY wskazują, iż terapia mirabegronem w dawce 50 mg przez okres 12 miesięcy wpływa na istotną statystycznie redukcję wyniku w skali OAB-q, co oznacza poprawę jakości życia chorych poddanych terapii interwencją badaną.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**

**Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali OAB-q u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
SYNERGY (Robinson 2017)	Zmiana wyniku w skali OAB-q	b/d	181	b/d	b/d	-6,3 (-10,3; -2,3)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

#### 4.1.1.2. TS-VAS

Na podstawie danych pochodzących z badania SYNERGY wykazano znamiennej statystycznie poprawę oceny jakości życia ocenianej na podstawie skali TS-VAS w czasie 12 tygodni w grupie badanej względem grupy PLC.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**

**Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali TS-VAS u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 12 tygodni**

Badanie	Punkt końcowy	MIR	PLC	MD	IS
---------	---------------	-----	-----	----	----

(publikacja)		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>SYNERGY</b> (Robinson 2017)	Zmiana wyniku w skali TS-VAS	b/d	181	b/d	b/d	0,6 (0,2; 1,1)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

#### 4.1.2. Epizody nietrzymania moczu w ciągu doby

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

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

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

Wyniki analizowane w dwóch podgrupach dotyczyły chorych, którzy:

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

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

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 15.**

**Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 12 tygodni**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	niskiej tolerancji leku						
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

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

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 16.**  
**Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych w czasie 12 tygodni**

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

### 4.1.3. Liczba mikcji w ciągu doby

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

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

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



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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 17.**

**Średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
W czasie 12 tyg.								
SCORPIO (Khullar 2013b)	Zmiana częstości mikcji	Ogółem	-1,74 (2,48)	240	-1,06 (2,47)	238	-0,68 (-1,12; -0,24)	TAK
		Przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu jego niewystarczającej skuteczności	-1,62 (2,53)	160	-1,03 (2,52)	159	-0,59 (-1,14; -0,04)	TAK
		Przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu niskiej tolerancji leku	-1,72 (2,58)	65	-0,95 (2,56)	68	-0,77 (-1,64; 0,10)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

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

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

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 18.**

**Średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

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

## 4.2. Ocena bezpieczeństwa MIR względem PLC na podstawie badań randomizowanych

Według Cochrane Handbook [8] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Ocena bezpieczeństwa mirabegronu względem placebo została wykonana na podstawie 10 badań randomizowanych:

- ⊗ ARIES (publikacje *Nitti 2013a* i *Raport STA 2013*);
- ⊗ CAPRICORN (publikacje *Herschorn 2013* i *Raport STA 2013*);
- ⊗ DRAGON (publikacje *Chapple 2013b* i *Raport STA 2013*);
- ⊗ *Kosilov 2015*;
- ⊗ *Kuo 2015* (publikacje *Kuo 2015* oraz *Kuo 2015b*);
- ⊗ SCORPIO (publikacje *Khullar 2013a* i *Raport STA 2013*);
- ⊗ SYNERGY (publikacja *Herschorn 2017* oraz publikacja *Robinson 2017* i *White 2018*);
- ⊗ SYMPHONY (publikacja *Abrams 2014*);
- ⊗ *Yamaguchi 2014* (publikacje *Yamaguchi 2014* i *Raport STA 2013*),
- ⊗ *Yamaguchi 2015*.

Dodatkowo uwzględniono skumulowane wyniki z badań ARIES, CAPRICORN i SCORPIO dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni przedstawione w publikacjach *Nitti 2013b* i *Nitti 2014*). Z kolei w ramach uzupełnienia niniejszej części analizy na podstawie analizy zbiorczej z badań ARIES, CAPRICORN i SCORPIO (publikacja *Wagg 2014*) oceniono

również częstość zdarzeń niepożądanych w podgrupach chorych w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat oraz  $\geq 75$  lat).

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania zgonów;
- ⊕ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

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

W poniższych podrozdziałach szczegółową analizę wyników.

#### 4.2.1. Zgony

Analiza wyników badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zgonów w czasie 12 tygodni obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 10.11.

**Tabela 19.**  
**Częstość występowania zgonów w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARIES</i> (Nitti 2013a)	Zgony*	0 (0,0)	442	1 (0,2)	453	0,14 (0,003; 6,99)	-0,00 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>Kuo 2015</i>		0 (0,0)	366	1 (0,3)	366	0,14 (0,003; 6,82)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
<i>SYMPHONY</i> (Abrams 2014)		0 (0,0)	78	0 (0,0)	81	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>SYNERGY</i> (Herschorn 2017)		0 (0,0)	422	0 (0,0)	429	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>		0 (0,0)	379	0 (0,0)	379	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>Yamaguchi 2015</i>		0 (0,0)	208	0 (0,0)	212	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>0 (0,0)</b>	<b>1 895</b>	<b>2 (0,1)</b>	<b>1 920</b>	<b>0,14 (0,01; 2,19)</b>	<b>-0,00 (-0,00; 0,00)</b>	<b>NIE</b>

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Nitti 2013b</i>		0 (0,0)	1 375	1 (0,1)	1 380	0,14 (0,003; 6,85)	-0,00 (-0,003; 0,001)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z publikacji <i>Nitti 2013b</i> – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

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

## 4.2.2. Działania niepożądane

### 4.2.2.1. Działania niepożądane ogółem

Metaanaliza wyników badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni obserwacji.

Różnic znamiennych statystycznie nie wykazano również w ramach częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni, ocenianych w ramach metaanalizy oraz oddzielnie analizowanego badania *Nitti 2013b*.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 10.11.

**Tabela 20.**

**Częstość występowania działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARIES (Raport STA 2013)</i>	Działania niepożądane ogółem	80 (18,1)	442	66 (14,6)	453	1,30 (0,91; 1,85)	0,04 (-0,01; 0,08)	NIE
<i>CAPRICORN (Raport STA 2013)</i>		76 (17,3)	440	77 (17,8)	433	0,97 (0,68; 1,37)	-0,01 (-0,06; 0,05)	NIE
<i>DRAGON (Chapple 2013b)</i>		38 (22,5)	169	26 (15,4)	169	1,60 (0,92; 2,77)	0,07 (-0,01; 0,15)	NIE
<i>Kuo 2015*</i>		58 (15,8)	366	63 (17,2)	366	0,91 (0,61; 1,34)	-0,01 (-0,07; 0,04)	NIE
<i>SCORPIO (Raport STA 2013)</i>		100 (20,3)	493	89 (18,0)	494	1,16 (0,84; 1,59)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>		15 (19,2)	78	14 (17,3)	81	1,14 (0,51; 2,55)	0,02 (-0,10; 0,14)	NIE
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)</i>		52 (12,3)	422	45 (10,5)	429	1,20 (0,78; 1,83]	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>		93 (24,5)	379	91 (24,0)	379	1,03 (0,74; 1,43)	0,01 (-0,06; 0,07)	NIE
<i>Yamaguchi 2015**</i>		51 (24,5)	208	40 (18,9)	212	1,03 (0,74; 1,43)	0,06 (-0,02; 0,14)	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>563 (18,8)</b>	<b>2 997</b>	<b>511 (16,9)</b>	<b>3 016</b>	<b>1,13 (0,99; 1,29)</b>	<b>0,02 (-0,00; 0,04)</b>	<b>NIE</b>

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Kuo 2015 (Kuo 2015b)</i>	Działania niepożądane zgłaszane przez chorych ogółem	20 (23,5)	85	19 (24,7)	77	<b>0,94 (0,46; 1,93)</b>	<b>-0,01 (-0,14; 0,12)</b>	<b>NIE</b>
<i>Kuo 2015</i>	Ciężkie działania niepożądane ogółem	0 (0,0)	366	0 (0,0)	366	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)</i>		1 (0,2)	422	0 (0,0)	429	7,51 (0,15; 378,66)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>		0 (0,0)	78	0 (0,0)	81	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>		0 (0,0)	379	0 (0,0)	379	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>Yamaguchi 2015</i>		0 (0,0)	208	1 (0,5)	212	0,14 (0,003; 6,95)	-0,005 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>1 (0,1)</b>	<b>1453</b>	<b>1 (0,1)</b>	<b>1476</b>	1,02 (0,14; 7,25)	<b>0,00 (-0,00; 0,00)</b>	<b>NIE</b>
<i>Nitti 2013b</i>	Ciężkie działania niepożądane* ogółem	7 (0,5)	1 375	6 (0,4)	1 380	1,17 (0,39; 3,50)	0,00 (-0,004; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z Raportu STA 2013 oraz publikacji Nitti 2013b – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

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

\*\*zdarzenia, dla których nie można wykluczyć związku z badanym lekiem

#### 4.2.2.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania niedokrwistości analizowanej jako działanie niepożądane.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**

**Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Yamaguchi 2015</i>	Niedokrwistość	0 (0,0)	208	1 (0,5)	212	0,14 (0,003; 6,95)	-0,005 (-0,02; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

#### 4.2.2.3. Zaburzenia psychiczne

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 22.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>DRAGON</i> ( <i>Chapple 2013b</i> )	Zaburzenia psychiczne ogółem	0 (0,0)	169	0 (0,0)	169	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

#### 4.2.2.4. Zaburzenia układu nerwowego

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

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 10.11.

**Tabela 23.**

**Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>DRAGON</i> ( <i>Chapple 2013b</i> )	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	10 (5,9)	169	6 (3,6)	169	1,71 (0,61; 4,81)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
<i>ARIES</i> ( <i>Raport STA 2013</i> )	Ból głowy	11 (2,5)	442	3 (0,7)	453	3,83 (1,06; 13,82)	0,02 (0,002; 0,03)	50 (33; 500)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>		4 (0,9)	440	9 (2,1)	433	0,43 (0,13; 1,41)	-0,01 (-0,03; 0,004)	n/d	NIE
<i>DRAGON (Chapple 2013b)</i>		5 (3,0)	169	4 (2,4)	169	1,26 (0,33; 4,77)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<i>SCORPIO (Raport STA 2013)</i>		13 (2,6)	493	6 (1,2)	494	2,20 (0,83; 5,84)	0,01 (-0,003; 0,03)	n/d	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>33 (2,1)</b>	<b>1 544</b>	<b>22 (1,4)</b>	<b>1 549</b>	<b>1,47 (0,60; 3,62)*</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,02)*</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<i>DRAGON (Chapple 2013b)</i>	<b>Zawroty głowy (ang. dizziness)</b>	6 (3,6)	169	1 (0,6)	169	6,18 (0,74; 51,93)	0,03 (-0,0006; 0,06)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z Raportu STA 2013 – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w ramach analizy homogeniczności wykazano, że badania są homogeniczne w związku z czym zgodnie z przyjętymi założeniami wynik przedstawiono metodą efektów losowych

#### 4.2.2.5. Zaburzenia w obrębie oka

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

Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24.**  
**Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 12 tygodni**

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



#### 4.2.2.6. Zaburzenia serca

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

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku załączniku 10.11.

**Tabela 25.**  
**Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 12 tygodni**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Yamaguchi 2015		4 (1,9)	208	1 (0,5)	212	4,14 (0,46; 37,33)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy		5 (0,9)	587	1 (0,2)	591	3,75 (0,61; 22,95)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

#### 4.2.2.7. Zaburzenia naczyniowe

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

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 10.11.

**Tabela 26.**  
**Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 12 tygodni**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Yamaguchi 2014	Uderzenia gorąca	0 (0,0)	379	0 (0,0)	379	Nieвозможиwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z Raportu STA 2013 – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

#### 4.2.2.8. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 10.11.

**Tabela 27.**

**Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
DRAGON (Chapple 2013b)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	14 (8,3)	169	9 (5,3)	169	1,61 (0,68; 3,82)	0,03 (-0,02; 0,08)	NIE
DRAGON (Chapple 2013b)	Zaparcia*	4 (2,4)	169	2 (1,2)	169	2,02 (0,37; 11,20)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Yamaguchi 2014		13 (3,4)	379	10 (2,6)	379	1,31 (0,57; 3,03)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
Yamaguchi 2015^		5 (2,4)	208	3 (1,4)	212	1,72 (0,40; 7,27)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Wynik metaanalizy		<b>22 (2,9)</b>	<b>756</b>	<b>15 (2,0)</b>	<b>760</b>	<b>1,49 (0,77; 2,89)</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,02)</b>	<b>NIE</b>
DRAGON (Chapple 2013b)		Suchość w jamie ustnej**	3 (1,8)	169	3 (1,8)	169	1,00 (0,20; 5,03)	0,00 (-0,03; 0,03)
Kuo2015 (Kuo 2015b)	5 (5,9)		85	2 (2,6)	77	2,34 (0,44; 12,45)	0,03 (-0,03; 0,09)	NIE
SCORPIO (Raport STA 2013)	9 (1,8)		493	9 (1,8)	494	1,00 (0,39; 2,55)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Yamaguchi 2014	10 (2,6)		379	11 (2,9)	379	0,91 (0,38; 2,16)	-0,00 (-0,03; 0,02)	NIE
Yamaguchi 2015^	3 (1,4)		208	1 (0,5)	212	3,09 (0,32; 29,93)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>30 (2,2)</b>	<b>1334</b>	<b>26 (2,0)</b>	<b>1331</b>	<b>1,15 (0,67; 1,95)</b>	<b>-0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
<i>Yamaguchi 2014</i>	<b>Pragnienie</b>	0 (0,0)	379	2 (0,5)	379	0,13 (0,01; 2,16)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>DRAGON (Chapple 2013b)</i>	<b>Niestrawność</b>	1 (0,6)	169	1 (0,6)	169	1,00 (0,06; 16,12)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>DRAGON (Chapple 2013b)</i>	<b>Nudności</b>	2 (1,2)	169	2 (1,2)	169	1,00 (0,14; 7,18)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z Raportu STA 2013 – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

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

\*\*w publikacji *Nitti 2013b*, skumulowany wynik częstości suchości w jamie ustnej na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO* dla grupy MIR = 13/1375 (0,9%), dla grupy PLC = 22/1380 (1,6%) – nie stwierdzono różnic co do istotności statystycznej względem wyniku uzyskanego na podstawie metaanalizy wyników z badań *DRAGON*, *SCORPIO* i *Yamaguchi 2014*; działania niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem, zgodnie z oceną badacza lub dane, w których brakowało informacji dotyczących związku z leczeniem  
^zdarzenia niepożądane, u których nie można wykluczyć związku z badanym lekiem. Wszystkie przypadki działań niepożądanych uznano za działania o łagodnym nasileniu

#### 4.2.2.9. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 10.11.

**Tabela 28.**  
**Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 12 tygodni**

Badanie	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>	<b>Zatrzymanie moczu</b>	0 (0,0)	440	1 (0,2)	433	0,13 (0,003; 6,71)	-0,00 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>Kuo 2015 (Kuo 2015b)</i>		0 (0,0)	85	0 (0,0)	77	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		0 (0,0)	525	1 (0,2)	510	0,13 (0,003; 6,71)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
<i>CAPRICORN</i>	<b>Objętość moczu</b>	1	440	2	433	0,49	-0,00	NIE

Badanie	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
(Herschorn 2013)	zalegającego po mikcji powyżej 300 ml w czasie ostatniej wizyty	(0,2)		(0,5)		(0,04; 5,43)	(-0,01; 0,01)	
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*na podstawie zdefiniowanej przez sponsora listy terminów preferowanych

#### 4.2.2.10. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 29.**

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

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

#### 4.2.2.11. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

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

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 10.11.

Tabela 30.

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

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

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

## 4.2.3. Zdarzenia niepożądane

### 4.2.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W wyniku analizy statystycznej częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń

niepożądanych o nasileniu ciężkim, umiarkowanym oraz łagodnym<sup>15</sup>, jak również zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 10.11.

**Tabela 31.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 6 oraz 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>W czasie 6 tygodni</b>									
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>	21 (33,3)	63	14 (23,7)	59	1,61 (0,72; 3,56)	0,10 (-0,06; 0,26)	n/d	NIE
<b>W czasie 12 tygodni</b>									
<i>ARIES (Raport STA 2013)</i>	<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>	228 (51,6)	442	227 (50,1)	453	1,06 (0,82; 1,38)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>		208 (47,3)	440	217 (50,1)	433	0,89 (0,68; 1,16)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
<i>DRAGON (Raport STA 2013)</i>		74 (43,8)	169	73 (43,2)	169	1,02 (0,67; 1,57)	0,01 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE
<i>Kuo 2015</i>		191 (52,2)	366	214 (58,5)	366	0,78 (0,58; 1,04)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	NIE
<i>SCORPIO (Khullar 2013a)</i>		211 (42,8)	493	214 (43,3)	494	0,98 (0,76; 1,26)	-0,01 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)</i>		147 (34,8)	422	145 (33,8)	429	1,05 (0,79; 1,39)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>		41 (52,6)	78	32 (39,5)	81	1,70 (0,90; 3,18)	0,13 (-0,02; 0,28)	n/d	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>		281 (74,1)	379	292 (77,0)	379	0,85 (0,61; 1,19)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
<i>Yamaguchi 2015</i>		171 (82,2)	208	157 (74,1)	212	1,62 (1,01; 2,59)	0,08 (0,003; 0,16)	n/d	NIE

<sup>15</sup> Ciężkie zdarzenie/działanie niepożądane obejmuje takie wydarzenia jak zgon, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub wadę wrodzoną. Z kolei zdarzenie/działanie niepożądane o ciężkim nasileniu odnosi się to zdarzeń/działań, które odnotowano z nasileniem większym niż łagodne lub umiarkowane

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>1552 (51,8)</b>	<b>2997</b>	<b>1571 (52,1)</b>	<b>3016</b>	<b>0,99 (0,89; 1,10)</b>	<b>-0,00 (-0,03; 0,02)</b>	n/d	<b>NIE</b>
<i>ARIES (Raport STA 2013)</i>	<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>	11 (2,5)	442	9 (2,0)	453	1,26 (0,52; 3,07)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>CAPRICORN (Raport STA 2013)</i>		4 (0,9)	440	12 (2,8)	433	0,32 (0,10; 1,01)	-0,02 (-0,04; -0,001)	50 (25; 1 000)	TAK
<i>DRAGON (Raport STA 2013)</i>		1 (0,6)	169	1 (0,6)	169	1,00 (0,06; 16,12)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>Kuo 2015</i>		5 (1,4)	366	7 (1,9)	366	0,71 (0,22; 2,26)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>SCORPIO (Raport STA 2013)</i>		14 (2,8)	493	8 (1,6)	494	1,78 (0,74; 4,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>		2 (2,6)	78	0 (0,0)	81	7,78 (0,48; 125,53)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)</i>		5 (1,2)	422	8 (1,9)	429	0,63 (0,20; 1,94)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>		3 (0,8)	379	4 (1,1)	379	0,75 (0,17; 3,36)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>Yamaguchi 2015</i>		1 (0,5)	208	4 (1,9)	212	0,25 (0,03; 2,27)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>46 (1,5)</b>	<b>2997</b>	<b>53 (1,8)</b>	<b>3016</b>	<b>0,87 (0,59; 1,30)</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,00)</b>	n/d	<b>NIE</b>
<i>Kuo 2015</i>		<b>Zdarzenia niepożądane zgłaszane przez chorych</b>	105 (28,7)	366	124 (33,9)	366	0,79 (0,57; 1,07)	-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>	<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (ogółem)</b>	8 (1,8)	440	16 (3,7)	433	0,48 (0,20; 1,14)	-0,02 (-0,04; 0,003)	n/d	NIE
<i>Kuo 2015 (Kuo 2015b)</i>		0 (0,0)	85	1 (1,3)	77	0,12 (0,002; 6,18)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>8 (1,5)</b>	<b>525</b>	<b>17 (3,3)</b>	<b>510</b>	<b>0,47 (0,20; 1,07)</b>	<b>-0,02 (-0,04; 0,00)</b>	n/d	<b>NIE</b>
<i>Nitti 2014*</i>		48 (3,5)	1 375	52 (3,8)	1 380	0,92 (0,62; 1,38)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>Kuo 2015 (Kuo 2015b)</i>	<b>Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu</b>	1 (1,2)	85	1 (1,3)	77	0,90 (0,06; 14,72)	-0,001 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
<i>Nitti 2014*</i>		238 (17,3)	1 375	241 (17,5)	1 380	0,99 (0,81; 1,20)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Kuo 2015 (Kuo 2015b)</i>	Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	35 (41,2)	85	31 (40,3)	77	1,04 (0,55; 1,95)	0,01 (-0,14; 0,16)	n/d	NIE
<i>Nitti 2014*</i>		361 (26,3)	1 375	365 (26,4)	1 380	0,99 (0,84; 1,17)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>Kuo 2015</i>	Zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem	2 (0,5)	366	0 (0,0)	366	7,41 (0,46; 118,68)	0,01 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<i>SYNERGY (White 2018)</i>	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	8 (1,9)	422	8 (1,9)	429	1,02 (0,38; 2,73)	0,003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z Raportu STA 2013 oraz publikacji <i>Nitti 2014</i> – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

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

#### 4.2.3.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 10.11.

**Tabela 32.**  
**Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>ARIES (Nitti 2013a)</i>	Zakażenie dróg moczowych	12 (2,7)	442	8 (1,8)	453	1,55 (0,63; 3,83)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>		21 (4,8)	440	10 (2,3)	433	2,12 (0,99; 4,56)	0,02 (0,0002; 0,05)	50 (20; 5000)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
SCORPIO (Khullar 2013a)		7 (1,4)	493	7 (1,4)	494	1,00 (0,35; 2,88)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
SYMPHONY (Abrams 2014)		2 (2,6)	78	3 (3,7)	81	0,68 (0,11; 4,21)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
SYNERGY (Herschorn 2017)*		16 (3,8)	422	21 (4,9)	429	0,77 (0,39; 1,49)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy		<b>58 (3,1)</b>	<b>1875</b>	<b>49 (2,6)</b>	<b>1890</b>	<b>1,20 (0,82; 1,77)</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,02)</b>	n/d	<b>NIE</b>
SYMPHONY (Abrams 2014)	Zakażenie dróg moczowych wywołane bakterią z rodzaju Escherichia	2 (2,6)	78	2 (2,5)	81	1,04 (0,14; 7,57)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
ARIES (Nitti 2013a)		15 (3,4)	442	13 (2,9)	453	1,19 (0,56; 2,53)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
CAPRICORN (Herschorn 2013)		25 (5,7)	440	14 (3,2)	433	1,80 (0,92; 3,52)	0,02 (-0,003; 0,05)	n/d	NIE
SCORPIO (Khullar 2013a)	Zapalenie nosogardzieli	14 (2,8)	493	8 (1,6)	494	1,78 (0,74; 4,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
SYMPHONY (Abrams 2014)		5 (6,4)	78	2 (2,5)	81	2,71 (0,51; 14,38)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy		<b>59 (4,1)</b>	<b>1 453</b>	<b>37 (2,5)</b>	<b>1 461</b>	<b>1,63 (1,07; 2,47)</b>	<b>0,02 (0,002; 0,03)</b>	<b>50 (33; 500)</b>	<b>TAK</b>
ARIES (Nitti 2013a)		12 (2,7)	442	12 (2,6)	453	1,03 (0,46; 2,31)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
CAPRICORN (Herschorn 2013)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	7 (1,6)	440	8 (1,8)	433	0,86 (0,31; 2,39)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy		<b>19 (2,2)</b>	<b>882</b>	<b>20 (2,3)</b>	<b>886</b>	<b>0,96 (0,51; 1,81)</b>	<b>-0,00 (-0,01; 0,01)</b>	n/d	<b>NIE</b>
ARIES (Nitti 2013a)	Zapalenie zatok	9 (2,0)	442	10 (2,2)	453	0,92 (0,37; 2,29)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

**GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna**

\*na podstawie listy sponsora preferowanych terminów lub terminów niskiego poziomu (tylko w przypadku zatrzymania moczu)

#### 4.2.3.3. Zaburzenia układu immunologicznego

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 10.11.

**Tabela 33.**  
**Częstość występowania nadwrażliwości w czasie 12 tygodni**

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

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

#### 4.2.3.4. Zaburzenia układu nerwowego

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zawrotów głowy i zaburzeń pamięci w czasie 6 tygodni oraz bólu głowy, omdleń/ataków i zawrotów głowy w czasie 12 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 10.11.

**Tabela 34.**  
**Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 6 oraz 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>W czasie 6 tygodni</b>								
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Zawroty głowy</b>	3 (4,8)	63	1 (1,7)	59	2,90 (0,29; 28,69)	0,03 (-0,03; 0,09)	NIE
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Zaburzenia pamięci</b>	0 (0,0)	63	0 (0,0)	59	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<b>W czasie 12 tygodni</b>								
<i>ARIES (Nitti 2013a)</i>	<b>Ból głowy</b>	14 (3,2)	442	9 (2,0)	453	1,61 (0,69; 3,77)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>		12 (2,7)	440	19 (4,4)	433	0,61 (0,29; 1,27)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
<i>SCORPIO (Khullar 2013a)</i>		18 (3,7)	493	14 (2,8)	494	1,30 (0,64; 2,64)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>		1 (1,3)	78	2 (2,5)	81	0,51 (0,05; 5,77)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>45 (3,1)</b>	<b>1 453</b>	<b>44 (3,0)</b>	<b>1 461</b>	<b>1,03</b> <b>(0,67; 1,56)</b>	<b>0,00</b> <b>(-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
<i>Nitti 2013b</i>	<b>Ból głowy* (jako zdarzenie szczególnego zainteresowania)**</b>	47 (4,3)	1375	43 (3,1)	1380	1,10 (0,72; 1,68)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>ARIES (Raport STA 2013)</i>	<b>Omdlenie/atak (jako zdarzenie szczególnego zainteresowania**)</b>	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>		0 (0,0)	440	2 (0,5)	433	0,13 (0,01; 2,13)	-0,00 (-0,01; 0,003)	NIE
<i>SCORPIO (Raport STA 2013)</i>		0 (0,0)	493	0 (0,0)	494	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>0 (0,0)</b>	<b>1 375</b>	<b>2 (0,1)</b>	<b>1 380</b>	<b>Peto OR</b> <b>0,13</b> <b>(0,01; 2,13)</b>	<b>-0,00</b> <b>(-0,004; 0,001)</b>	<b>NIE</b>
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>	<b>Zawroty głowy</b>	4 (0,9)	440	2 (0,5)	433	1,98 (0,36; 10,85)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>Kuo 2015***</i>		5 (1,4)	366	5 (1,6)	366	1,00 (0,29; 3,48)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>		0 (0,0)	78	0 (0,0)	81	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>9 (1,0)</b>	<b>884</b>	<b>7 (0,8)</b>	<b>880</b>	<b>1,28</b> <b>(0,47; 3,46)</b>	<b>0,00</b> <b>(-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z Raportu STA 2013 oraz publikacji Nitti 2013b – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

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

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

\*\*\*zdarzenia niepożądane zgłaszane przez chorych

#### 4.2.3.5. Zaburzenia psychiczne

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy MIR i placebo w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń psychicznych w czasie 6 i w czasie 12 tygodni.

Szczegółowe zestawienia danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**  
**Częstość występowania zaburzeń psychicznych w czasie 6 oraz 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>W czasie 6 tygodni</b>								
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Nerwowość</b>	1 (1,6)	63	0 (0,0)	59	6,93 (0,14; 350,21)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Zaburzenia snu</b>	1 (1,6)	63	1 (1,7)	59	0,94 (0,06; 15,30)	-0,001 (-0,05; 0,04)	NIE
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Zaburzenia funkcji poznawczych</b>	0 (0,0)	63	1 (1,7)	59	0,13 (0,003; 6,39)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Halucynacje</b>	0 (0,0)	63	0 (0,0)	59	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Dezorientacja</b>	0 (0,0)	63	1 (1,7)	59	0,13 (0,003; 6,39)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
<b>W czasie 12 tygodni</b>								
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)</i>	<b>Senność</b>	15 (3,6)	422	11 (2,6)	429	1,40 (0,64; 3,09)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

#### 4.2.3.6. Zaburzenia w obrębie oka

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

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

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku w załączniku 10.11.

**Tabela 36.**  
**Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 6 oraz 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>W czasie 6 tygodni</b>								
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Niewyraźne widzenie</b>	1 (1,6)	63	0 (0,0)	59	6,93 (0,14; 350,21)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
<b>W czasie 12 tygodni</b>								
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>	<b>Niewyraźne widzenie</b>	1 (1,3)	78	0 (0,0)	81	7,68 (0,15; 387,26)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)</i>		0 (0,0)	422	3 (0,7)	429	0,14 (0,01; 1,32)	-0,01 (-0,02; 0,002)	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		1 (0,2)	500	3 (0,6)	510	0,51 (0,09; 2,80)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>Nitti 2014</i>	<b>Jaska (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania)*,**</b>	1 (0,1)	1 375	0 (0,0)	1 380	7,42 (0,15; 373,74)	0,00 (-0,001; 0,003)	NIE
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)</i>	<b>Jaskra</b>	0 (0,0)	422	0 (0,0)	429	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (0,005; 0,005)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z publikacji <i>Nitti 2014</i> – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

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

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

#### 4.2.3.7. Zaburzenia serca

Analiza częstości występowania zaburzeń serca przeprowadzona dla okresu obserwacji wynoszącego 6 oraz 12 tygodni nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy MIR i PLC w stosunku do częstości występowania żadnego z ocenianych zdarzeń analizowanych w ramach tej kategorii. Jedynie w odniesieniu do częstości występowania bloku AV I stopnia odnotowano znamienne statystycznie wyższą częstość jego występowania u chorych poddanych terapii PLC.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 10.11.

**Tabela 37.**

**Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>W okresie 6 tygodni</b>								
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Ból w sercu</b>	1 (1,6)	63	1 (1,7)	59	0,94 (0,06; 15,30)	-0,00 (-0,05; 0,04)	NIE
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Podwyższone tętno</b>	5 (7,9)^	63	1 (1,7)	59	5,00 (0,57; 44,13)	0,06 (-0,01; 0,14)	NIE
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Obniżone tętno</b>	1 (1,6)	63	2 (3,4)	59	0,46 (0,04; 5,21)	-0,02 (-0,07; 0,04)	NIE
<b>W okresie 12 tygodni</b>								
<i>Kuo 2015</i>	<b>Zaburzenia serca ogółem</b>	9 (2,5)	366	16 (4,4)	366	0,55 (0,24; 1,26)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
<i>SYNERGY (White 2018)</i>	<b>Zaburzenia serca ogółem (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania)</b>	8 (1,9)	422	7 (1,6)	429	1,16 (0,42; 3,24)	0,003 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>ARIES (Nitti 2013a)</i>	<b>Tachykardia**</b>	6 (1,4)	442	2 (0,4)	453	3,10 (0,62; 15,46)	0,01 (-0,003; 0,02)	NIE
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>		7 (1,6)	440	4 (0,9)	433	1,73 (0,50; 5,97)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)*</i>		2 (2,6)	78	1 (1,2)	81	2,11 (0,19; 23,70)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>15 (1,6)</b>	<b>960</b>	<b>7 (0,7)</b>	<b>967</b>	<b>2,17 (0,88; 5,35)</b>	<b>0,01 (-0,001; 0,02)</b>	<b>NIE</b>
<i>SYNERGY (White 2018)</i>	<b>Tachykardia (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania)</b>	6 (1,4)	422	3 (0,7)	429	2,05 (0,51; 8,24)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
ARIES (Nitti 2013a)	Arytmia serca (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania***)	9 (2,0)	442	4 (0,9)	453	2,33 (0,71; 7,63)	0,01 (-0,004; 0,03)	NIE
CAPRICORN (Herschorn 2013)		13 (3,0)	440	11 (2,5)	433	1,17 (0,52; 2,64)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
Kuo 2015		11 (3,0)	366	20 (5,5)	366	0,54 (0,25; 1,14)	-0,02 (-0,05; 0,00)	NIE
SCORPIO (Khullar 2013a)		11 (2,2)	493	5 (1,0)	494	2,23 (0,77; 6,47)	0,01 (-0,004; 0,03)	NIE
Wynik metaanalizy		<b>44 (2,5)</b>	<b>1741</b>	<b>40 (2,3)</b>	<b>1746</b>	<b>1,23 (0,61; 2,47)</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,02)</b>	<b>NIE</b>
ARIES (Nitti 2013a)	Tachykardia komorowa	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
CAPRICORN (Herschorn 2013)	Zdarzenia proarytmiczne	0 (0,0)	440	0 (0,0)	433	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
SCORPIO (Khullar 2013a)	Klinicznie istotne migotanie przedsionków	2 (0,4)	493	1 (0,2)	494	2,01 (0,18; 22,22)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
ARIES (Nitti 2013a)	Migotanie przedsionków	1 (0,2)	442	0 (0,0)	453	7,58 (0,15; 381,88)	0,00 (-0,004; 0,01)	NIE
SYNERGY (White 2018)	Migotanie przedsionków (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania)	0 (0,0)	422	1 (0,2)	429	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
ARIES (Nitti 2013a)	Migotanie komór	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
ARIES (Nitti 2013a)	Częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i>	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
SYNERGY (White 2018)	Skurcze nadkomorowe (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania)	0 (0,0)	422	2 (0,5)	429	0,14 (0,01; 2,20)	-0,005 (-0,01; 0,003)	NIE
SYNERGY (White 2018)	Trzepotanie przedsionków (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania)	0 (0,0)	422	0 (0,0)	429	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
SYNERGY (White 2018)	Skurcze dodatkowe (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania)	0 (0,0)	422	0 (0,0)	429	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>SYNERGY (White 2018)</b>	<b>Ciężkie zdarzenia potencjalnie sercowo-naczyniowe (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania)</b>	1 (0,2)	422	1 (0,2)	429	1,02 (0,06; 16,31)	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>SYNERGY (White 2018)</b>	QTcF >450 ms	26 (6,4)	408	25 (6,0)	417	1,07 (0,61; 1,88)	0,004 (-0,03; 0,04)	NIE
	QTcF >480 ms	1 (0,2)	408	1 (0,2)	417	1,02 (0,06; 16,40)	0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
	QTcF >500 ms	0 (0,0)	408	0 (0,0)	417	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
	QTcF >30 ms	10 (2,5)	408	10 (2,4)	417	1,02 (0,42; 2,48)	0,0005 (-0,02; 0,02)	NIE
	QTcF >60 ms	0 (0,0)	408	2 (0,5)	417	0,14 (0,01; 2,21)	-0,005 (-0,01; 0,003)	NIE
	Zaburzenia EKG (ogółem)	81 (21,7)	374	106 (0,3)	389	0,74 (0,53; 1,03)	-0,06 (-0,12; 0,005)	NIE
	Przedwczesny skurcz przedsionkowy	6 (1,6)	374	4 (1,0)	389	1,57 (0,44; 5,61)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
	Blok AV I st.	21 (5,6)	374	41 (10,5)	389	0,50 (0,29; 0,87)	-0,05 (-0,09; -0,01)	TA K <sup>^^</sup>
	Blok przedniej wiązki lewej odnogi	19 (5,1)	374	19 (4,9)	389	1,04 (0,54; 2,00)	0,002 (-0,03; 0,03)	NIE
	Blok lewej odnogi pęczka Hisa	4 (1,1)	374	3 (0,8)	389	1,39 (0,31; 6,26)	0,003 (-0,01; 0,02)	NIE
	Niespecyficzne opóźnienia przewodzenia IV	2 (0,5)	374	7 (1,8)	389	0,29 (0,06; 1,42)	-0,01 (-0,03; 0,003)	NIE
	Blok prawej odnogi pęczka Hisa	4 (1,1)	374	1 (0,3)	389	4,19 (0,47; 37,70)	0,01 (-0,004; 0,02)	NIE
	Bradykardia zatokowa	1 (0,3)	374	2 (5,1)	389	0,52 (0,05; 5,75)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Obniżenie odcinka ST	13 (3,5)	374	16 (4,1)	389	0,84 (0,40; 1,77)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
	Splaszczanie załamka T	15 (4,0)	374	16 (4,1)	389	0,97 (0,47; 2,00)	-0,001 (-0,03; 0,03)	NIE
	Odwroćenie załamka T	10 (2,7)	374	19 (4,9)	389	0,53 (0,25; 1,17)	-0,02 (-0,05; 0,005)	NIE
Przedwczesny skurcz komorowy	4 (1,1)	374	4 (1,0)	389	1,04 (0,26; 4,19)	0,0004 (-0,01; 0,01)	NIE	

**GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna**

\*tachykardię jako zdarzenie niepożądane odnotowywano w przypadku gdy średnie tętno spoczynkowe, mierzone przez chorego w domu w ciągu trzech dni poprzedzających było wyższe

niż 100 uderzeń na minutę (w pomiarze z rana, wieczora lub z obu pomiarów) lub jeśli chory miał spoczynkowe tętno powyżej 100 uderzeń na minutę w czasie wizyty w ośrodku badania

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

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

^1 przypadek podwyższonego tętna w grupie MIR był przyczyną przerwania leczenia

^^ NNT=20 (12; 100)

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

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 10.11.

**Tabela 38.**  
**Średnia zmiana wartości odstępu QTc w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>SYMPHONY</i> (Abrams 2014)	Zmiana wartości QTcF (względem wartości wyjściowej)	1,2 (13,4)	78	2,7 (11,9)	81	-1,50 (-5,44; 2,44)	NIE
<i>SYNERGY</i> (White 2018)		-0,5 (12,7)	408	0,4 (12,6)	417	-0,90 (-2,63; 0,83)	NIE
<i>Yamaguchi 2015</i>		4,5 (13,4)	208	2,9 (14,5)	212	1,60 (-1,07; 4,27)	NIE
Wynik metaanalizy		n/d	694	n/d	716	-0,33 (-1,68; 1,03)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

#### 4.2.3.8. Zaburzenia naczyniowe

Analiza danych dla zaburzeń naczyniowych w czasie 6 tygodni nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 10.11.

**Tabela 39.**  
**Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 6 oraz 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>W czasie 6 tygodni</b>									
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Wysokie ciśnienie krwi</b>	5 (7,9)***	63	4 (6,8)	59	1,19 (0,30; 4,64)	0,01 (-0,08; 0,10)	NIE	
<b>W czasie 12 tygodni</b>									
<i>Kuo 2015 (Kuo 2015b)</i>	<b>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</b>	6 (7,1)	85	10 (13,0)	77	0,51 (0,18; 1,47)	-0,06 (-0,15; 0,03)	NIE	
<i>Kuo 2015</i>	<b>Omdlenia</b>	1 (0,3)	366	0 (0,0)	366	7,39 (0,15; 372,38)	0,003 (-0,005; 0,01)	NIE	
<i>ARIES (Nitti 2013a)</i>	<b>Nadciśnienie tętnicze</b>	27 (6,1)	442	30 (6,6)	453	0,92 (0,54; 1,57)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE	
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>		47 (10,7)	440	37 (8,5)	433	1,28 (0,81; 2,01)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE	
<i>Kuo 2015</i>		2 (0,5)	366	0 (0,0)	366	7,41 (0,46; 118,68)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE	
<i>SCORPIO (Khullar 2013a)</i>		29 (5,9)	493	38 (7,7)	494	0,75 (0,45; 1,24)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE	
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)*</i>		11 (14,1)	78	7 (8,6)	81	1,74 (0,64; 4,73)	0,05 (-0,04; 0,15)	NIE	
<i>SYNERGY (White 2018)</i>		6 (1,4)	422	5 (1,2)	429	1,22 (0,37; 4,04)	0,003 (-0,01; 0,02)	NIE	
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>122 (5,4)</b>	<b>2241</b>	<b>117 (5,2)</b>	<b>2256</b>	<b>1,05 (0,81; 1,37)</b>	<b>-0,00 (-0,01; 0,02)</b>	<b>NIE</b>	
<i>ARIES (Raport STA 2013)</i>		<b>Nadciśnienie tętnicze (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania**)</b>	33 (7,5)	442	32 (7,1)	453	1,06 (0,64; 1,76)	0,00 (-0,03; 0,04)	NIE
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>			49 (11,1)	440	37 (8,5)	433	1,34 (0,86; 2,10)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE
<i>SCORPIO (Raport STA 2013)</i>	38 (7,7)		493	46 (9,3)	494	0,81 (0,52; 1,27)	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE	
<i>Wynik metaanalizy</i>	<b>120 (8,7)</b>		<b>1 375</b>	<b>115 (8,3)</b>	<b>1 380</b>	<b>1,05 (0,80; 1,37)</b>	<b>0,00 (-0,02; 0,02)</b>	<b>NIE</b>	
<i>Kuo 2015</i>	<b>Zwiększone ciśnienie krwi</b>	0 (0,0)	366	1 (0,3)	366	0,14 (0,005; 6,82)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE	
<i>SYNERGY (White 2018)</i>		7 (1,7)	422	7 (1,6)	429	1,02 (0,35; 2,92)	0,0003 (-0,02; 0,02)	NIE	
<i>Wynik metaanalizy</i>		7 (0,9)	788	8 (1,0)	795	0,89 (0,33; 2,40)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARIES (Nitti 2013a)</i>	<b>Ciężkie nadciśnienie</b>	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<i>ARIES (Nitti 2013a)</i>	<b>Zależne od dawki zmiany ciśnienia tętniczego</b>	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z <i>Raportu STA 2013</i> – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

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

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

\*\*\*2 zdarzenia niepożądane w grupie MIR były przyczyną przerwania leczenia

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

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

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

W badaniu *Kuo 2015* nie wykazano istotnej różnicy w pomiarze ciśnienia tętniczego po przebudzeniu względem wartości początkowych.

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

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

Nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic pomiędzy MIR i PLC w zakresie zmian ciśnienia krwi (skurczowego i rozkurczowego) mierzonego w dzień i w nocy, w czasie 24 godzin oraz w czasie 4-10 godzin po podaniu leku, w warunkach ambulatoryjnych, domowych i klinicznych na podstawie wyników pochodzących z publikacji *Weber 2018*.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 40.**  
**Średnia zmiana ciśnienia tętniczego w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Nitti 2013b</i>	Zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarze przed południem (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	Ciśnienie skurczowe	0,8 (9,11)	1 327	0,2 (9,11)	1 329	0,60 (-0,09; 1,29)	NIE
		Ciśnienie rozkurczowe	0,4 (5,83)	1 327	0,0 (5,83)	1 329	0,40 (-0,04; 0,84)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>	Zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarze przed południem (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	Ciśnienie skurczowe	0,7 (8,16)	77	-0,5 (8,23)	80	1,20 (-1,36; 3,76]	NIE
		Ciśnienie rozkurczowe	0,8 (5,00)	77	-1,0 (5,01)	80	1,80 (0,23; 3,37)	TAK
<i>Nitti 2013b</i>	Zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarze po południu (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	Ciśnienie skurczowe	1,1 (9,11)	1 327	0,6 (9,10)	1 326	0,50 (-0,19; 1,19)	NIE
		Ciśnienie rozkurczowe	0,7 (5,83)	1 327	0,4 (5,83)	1 326	0,30 (-0,14; 0,74)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>	Zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarze po południu (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	Ciśnienie skurczowe	1,3 (8,02)	76	-1,1 (7,96)	80	2,40 (-0,11; 4,91)	NIE
		Ciśnienie rozkurczowe	1,0 (5,32)	76	-0,9 (5,37)	80	1,90 (0,22; 3,58)	TAK
<i>SYNERGY (Weber 2018)</i>	Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) w dzień – pomiar w warunkach ambulatoryjnych [mm Hg]**		-1,93 (10,80)	69	-2,0 (10,77)	78	0,07 (-3,42; 3,56)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) w nocy – pomiar w warunkach ambulatoryjnych [mm Hg]**	-0,61 (13,85)	82	-1,0 (13,79)	88	0,39 (-3,77; 4,55)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) w dzień – pomiar w warunkach ambulatoryjnych [mm Hg]**	-0,7 (4,82)	69	-1,18 (4,77)	78	0,48 (-1,07; 2,03)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) w nocy – pomiar w warunkach ambulatoryjnych [mm Hg]**	0,09 (5,70)	82	-0,41 (5,72)	88	0,50 (-1,22; 2,22)	NIE
SYMPHONY (Abrams 2014)	Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	0,7 (9,80)	78	-2,6 (9,81)	81	3,30 (0,25; 6,35)	TAK
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) – pomiar w warunkach domowych [mm Hg]**, ^	-1,3 (7,21)	295	-0,3 (7,36)	293	-1,0 (-2,18; 0,18)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) – pomiar w warunkach klinicznych [mm Hg]**, ^	-1,7 (9,31)	410	-1,4 (11,26)	419	-0,30 (-1,71; 1,11)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) mierzona w czasie 4-10 godzin po podaniu leku – pomiar w warunkach ambulatoryjnych [mm Hg]^ ^	-3,6 (19,20)	59	-1,1 (18,14)	68	-2,50 (-9,03; 4,03)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) w czasie 24 godzin – pomiar w warunkach ambulatoryjnych [mm Hg]**, ^	-1,15 (10,98)	76	-1,76 (10,91)	80	0,61 (-2,83; 4,05)	NIE
SYMPHONY (Abrams 2014)	Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	0,3 (6,71)	78	-1,2 (6,66)	81	1,50 (-0,58; 3,58)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) – pomiar w warunkach domowych [mm Hg]**, ^	-0,4 (9,45)	295	-0,3 (5,14)	293	-0,10 (-1,33; 1,13)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) – pomiar w warunkach klinicznych [mm Hg]**, ^	-0,4 (7,90)	410	-0,8 (7,16)	419	0,40 (-0,63; 1,43)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>SYNERGY (Weber 2018)</i>	Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) mierzona w czasie 4-10 godzin po podaniu leku – pomiar w warunkach ambulatoryjnych [mm Hg] <sup>^^</sup>	-1,6 (9,22)	59	0,3 (8,25)	68	-1,90 (-4,96; 1,16)	NIE
<i>SYNERGY (Weber 2018)</i>	Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) w czasie 24 godzin – pomiar w warunkach ambulatoryjnych [mm Hg] <sup>**</sup> , <sup>^</sup>	-0,11 (4,62)	76	-0,96 (4,56)	80	0,85 (-0,59; 2,29)	NIE
<i>Kuo 2015</i>	Zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarze po przebudzeniu (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	b/d	366	b/d	366	0,22 (-1,38; 1,82)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z publikacji <i>Nitti 2013b</i> – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*badanie przedstawia skumulowane dane na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO*

\*\*dane odczytane z wykresu

<sup>^</sup>dane skorygowane z uwzględnieniem analizowanej grupy, płci, wieku (<65 vs ≥65 lat), wcześniejszego stosowania leków antymuskarynowych (tak vs nie), regionu geograficznego – jako czynników stałych oraz wartości początkowej – jako wartości zmiennej

<sup>^^</sup> maks. 1h w czasie T<sub>max</sub>

Brak istotności statystycznej w różnicy wyników stwierdzono w stosunku do zmiany tętna w pomiarach przed i po południu, po przebudzeniu i po 6 godzinach od otrzymania leku, a także wyniku bez podziału ze względu na porę dnia w grupach MIR oraz PLC.

Wykazano natomiast znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany tętna względem wartości początkowych (wynik MA) oraz zmiany tętna, którego pomiar został przeprowadzony w dzień w warunkach ambulatoryjnych. Średnie zmiany były wyższe w grupie badanej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stosunku do analogicznego pomiaru wykonanego w nocy, wykonanego w warunkach domowych, klinicznych, w czasie 4-10 godzin po podaniu leku oraz w czasie 24 godzin (pomiar w ambulatorium).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 41.**  
**Średnia zmiana tętna względem wartości wyjściowych w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Nitti 2013b*</i>	Zmiana tętna w pomiarze przed południem (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	1,4 (6,19)	1 327	0,4 (6,20)	1 329	1,00 (0,53; 1,47)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>	Zmiana tętna w pomiarze przed południem (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	1,5 (5,62)	77	0,0 (5,63)	80	1,50 (-0,26; 3,26)	NIE
<i>Nitti 2013b</i>	Zmiana tętna w pomiarze po południu (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	0,6 (6,56)	1 327	-0,4 (6,55)	1 326	1,00 (0,50; 1,50)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>	Zmiana tętna w pomiarze po południu (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	0,2 (6,28)	76	-0,6 (6,26)	80	0,80 (-1,17; 2,77)	NIE
<i>Kuo 2015</i>	Zmiana tętna w pomiarze po przebudzeniu (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	b/d	366	b/d	366	1,12 (0,01; 2,24)	NIE
<i>Kuo 2015</i>	Zmiana tętna w pomiarze po 6 godzinach od podania leku (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	b/d	366	b/d	366	1,57 (0,43; 2,71)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>	Zmiana tętna (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	1,0 (7,68)	78	0,1 (7,65)	81	0,90 (-1,48; 3,28)	NIE
<i>SYNERGY (White 2018)</i>		1,0 (8,5)	408	0,3 (8,7)	417	0,70 (-0,47; 1,87)	NIE
<i>Yamaguchi 2015</i>		2,7 (6,38)	204	0,22 (6,88)	210	2,48 (1,20; 3,76)	TAK
<i>Wynik metaanalizy</i>		n/d	690	n/d	708	1,43 (0,16; 2,70)	TAK
<i>SYNERGY (Weber 2018)</i>	Zmiana tętna (względem wyniku wyjściowego) w dzień – pomiar w warunkach ambulatoryjnych [uderzenia na min.]**	2,65 (6,65)	69	0,44 (6,54)	78	2,21 (0,07; 4,35)	TAK
<i>SYNERGY (Weber 2018)</i>	Zmiana tętna (względem wyniku wyjściowego) w nocy – pomiar w warunkach ambulatoryjnych [uderzenia na min.]**	0,75 (6,25)	82	0,39 (6,19)	88	0,36 (-1,51; 2,23)	NIE



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana tętna (względem wyniku wyjściowego) – pomiar w warunkach domowych [uderzenia na min.]**,^	1,3 (7,53)	295	0,5 (7,71)	293	0,80 (-0,43; 2,03)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana tętna (względem wyniku wyjściowego) – pomiar w warunkach klinicznych [uderzenia na min.]**,^	0,4 (7,69)	410	0,0 (4,71)	419	0,40 (-0,47; 1,27)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana tętna (względem wyniku wyjściowego) mierzona w czasie 4-10 godzin po podaniu leku – pomiar w warunkach ambulatoryjnych [mm Hg]^	1,5 (13,06)	59	3,6 (13,19)	68	-2,10 (-6,68; 2,48)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana tętna (względem wyniku wyjściowego) w czasie 24 godzin – pomiar w warunkach ambulatoryjnych [uderzenia na min.]**,^	1,74 (5,58)	76	0,49 (5,63)	80	1,25 (-0,51; 3,01)	NIE

**GRADE: jakość danych – wysoka (dane z publikacji Nitti 2013b oraz wynik MA dla zmiany tętna względem wyniku wyjściowego – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna**

\*badanie przedstawia wyniki skumulowane obliczone na podstawie badań ARIES, CAPRICORN oraz SCORPIO

\*\*dane odczytane z wykresu

^dane skorygowane z uwzględnieniem analizowanej grupy, płci, wieku (<65 vs ≥65 lat), wcześniejszego stosowania leków antymuskarynowych (tak vs nie), regionu geograficznego – jako czynników stałych oraz wartości początkowej – jako wartości zmiennej

^^ maks. 1h w czasie T<sub>max</sub>

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetków chorych, u których w czasie 12 tygodni odnotowano zmianę ciśnienia skurczowego o co najmniej 15 mmHg, ciśnienia rozkurczowego o co najmniej 10 mmHg oraz tętna o co najmniej 10 uderzeń na minutę.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42.**

**Chorzy, u których stwierdzono zmianę ciśnienia skurczowego o co najmniej 15 mmHg, ciśnienia rozkurczowego o co najmniej 10 mmHg oraz tętna o co najmniej 10 uderzeń na minutę w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
W czasie 12 tygodni								

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych w czasie 24 godzin o co najmniej 15 mmHg	11 (14,5)	76	9 (11,3)	80	1,34 (0,52; 3,43)	0,03 (-0,07; 0,14)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych mierzona w czasie 4-10 godzin po podaniu leku o co najmniej 15 mmHg*	8 (13,6)	59	13 (19,1)	68	0,66 (0,25; 1,73)	-0,06 (-0,18; 0,07)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych w czasie 24 godzin o co najmniej 10 mmHg	4 (5,3)	76	4 (5,0)	80	1,06 (0,25; 4,38)	0,003 (-0,07; 0,07)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych mierzona w czasie 4-10 godzin po podaniu leku o co najmniej 15 mmHg*	4 (6,8)	59	8 (11,8)	68	0,55 (0,16; 1,91)	-0,05 (-0,15; 0,05)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana tętna względem wartości wyjściowych w czasie 24 godzin o co najmniej 10 uderzeń na min.	6 (7,9)	76	8 (10,0)	80	0,77 (0,25; 2,34)	-0,02 (-0,11; 0,07)	NIE
SYNERGY (Weber 2018)	Zmiana tętna względem wartości wyjściowych mierzona w czasie 4-10 godzin po podaniu leku o co najmniej 15 mmHg*	13 (22,0)	59	17 (25,0)	68	0,85 (0,37; 1,93)	-0,03 (-0,18; 0,12)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*maks. 1h w czasie T<sub>max</sub>

#### 4.2.3.9. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 10.11.

**Tabela 43.**

**Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 6 oraz 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>W czasie 6 tygodni</b>								

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Ból brzucha, wzdęcia, gazy</b>	1 (1,6)	63	0 (0,0)	59	6,93 (0,14; 350,21)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Suchość w jamie ustnej</b>	1 (1,6)	63	2 (3,4)	59	0,46 (0,04; 5,21)	-0,02 (-0,07; 0,04)	NIE
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Nudności/wymioty</b>	0 (0,0)	63	0 (0,0)	59	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<b>W czasie 12 tygodni</b>								
<i>ARIES (Nitti 2013a)</i>	<b>Suchość w jamie ustnej</b>	2 (0,5)	442	7 (1,5)	453	0,29 (0,06; 1,40)	-0,01 (-0,02; 0,002)	NIE
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>		7 (1,6)	440	9 (2,1)	433	0,76 (0,28; 2,06)	-0,00 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>Kuo 2015*</i>		18 (4,9)	366	18 (4,9)	366	1,00 (0,51; 1,95)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>SCORPIO (Khullar 2013a)</i>		14 (2,8)	493	13 (2,6)	494	1,08 (0,50; 2,32)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>		4 (5,1)	78	3 (3,7)	81	1,41 (0,30; 6,49)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)</i>		14 (3,3)	422	8 (1,9)	429	1,81 (0,75; 4,35)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>59 (2,6)</b>	<b>2241</b>	<b>58 (2,6)</b>	<b>2256</b>	<b>1,02 (0,71; 1,48)</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>NIE</b>
<i>Kuo 2015*</i>	<b>Zaparcia</b>	8 (2,2)	366	8 (2,2)	366	1,00 (0,37; 2,69)	0,00 (-,02; 0,02)	NIE
<i>SCORPIO (Khullar 2013a)</i>		8 (1,6)	493	7 (1,4)	494	1,15 (0,41; 3,19)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>		3 (3,8)	78	0 (0,0)	81	7,88 (0,81; 76,91)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)***</i>		11 (2,6)	422	6 (1,4)	429	1,89 (0,69; 5,15)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>30 (2,2)</b>	<b>1359</b>	<b>21 (1,5)</b>	<b>1370</b>	<b>1,44 (0,83; 2,51)</b>	<b>0,01 (-0,00; 0,02)</b>	<b>NIE</b>
<i>Nitti 2013b**</i>	<b>Zaparcia</b>	22 (1,6)	1 375	20 (1,4)	1 380	1,11 (0,60; 2,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARIES</i> (Nitti 2013a)	Biegunka	10 (2,3)	442	6 (1,3)	453	1,72 (0,62; 4,79)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<i>Kuo 2015</i> (Kuo 2015b)*		3 (3,5)	85	1 (1,3)	77	2,78 (0,28; 27,31)	0,02 (-0,02; 0,07)	NIE
Wynik metaanalizy		<b>13 (2,5)</b>	<b>527</b>	<b>7 (1,3)</b>	<b>530</b>	<b>1,88 (0,74; 4,76)</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,03)</b>	<b>NIE</b>
<i>CAPRICORN</i> (Herschorn 2013)	Nudności	6 (1,4)	440	10 (2,3)	433	0,58 (0,21; 1,62)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<i>SYMPHONY</i> (Abrams 2014)	Niestrawność	0 (0,0)	78	0 (0,0)	81	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>SYNERGY</i> (Herschorn 2017)		1 (0,2)	422	3 (0,7)	429	0,34 (0,03; 3,26)	-0,005 (-0,01; 0,005)	NIE
Wynik metaanalizy		<b>1 (0,2)</b>	<b>500</b>	<b>3 (0,6)</b>	<b>510</b>	<b>0,34 (0,03; 3,26)</b>	<b>-0,00 (-0,01; 0,00)</b>	<b>NIE</b>
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z publikacji Nitti 2013b – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*zdarzenia zgłaszane przez chorych

\*\*w publikacji Nitti 2013b, skumulowany wynik dot. zaparć przedstawiono na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO*

#### 4.2.3.10. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MIR oraz PLC w zakresie częstości występowania zaburzeń czynności wątroby w czasie 12 tygodni obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 10.11.

**Tabela 44.**

**Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w czasie 12 tygodni**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Wynik metaanalizy</i>		21 (1,5)	1 375	17 (1,2)	1 380	1,24 (0,65; 2,37)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)</i>	<b>Reakcje nadwrażliwości</b>	4 (0,9)	422	4 (0,9)	429	1,02 (0,25; 4,09)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z Raportu STA 2013 – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*w badaniu punkt ten przedstawiono jako hepatotoksyczność

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

#### 4.2.3.11. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 45.**

**Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 12 tygodni**

Badanie	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>	<b>Ból pleców</b>	4 (0,9)	440	9 (2,1)	433	0,43 (0,13; 1,41)	-0,01 (-0,03; 0,004)	NIE
<i>Nitti 2014</i>	<b>Ból pleców*</b>	14 (1,0)	1 375	23 (1,7)	1 380	0,61 (0,31; 1,18)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z publikacji <i>Nitti 2014</i> – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

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

#### 4.2.3.12. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 10.11.

**Tabela 46.**  
**Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 6 oraz 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>W czasie 6 tygodni</b>								
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Nagle zatrzymanie moczu</b>	0 (0,0)	63	0 (0,0)	59	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<b>W czasie 12 tygodni</b>								
<i>ARIES (Nitti 2013a)</i>	<b>Nagle zatrzymanie moczu</b>	0 (0,0)	442	b/d	453	Nieosiągalne do obliczenia	Nieosiągalne do obliczenia	n/d
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>	<b>Nagle zatrzymanie moczu</b>	0 (0,0)	440	0 (0,0)	433	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)<sup>^^^</sup></i>		0 (0,0)	422	0 (0,0)	429	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		<b>0 (0,0)</b>	<b>862</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>862</b>	<b>Nieosiągalne do obliczenia</b>	<b>-0,00 (-0,00; 0,00)</b>	<b>NIE</b>
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)<sup>^^</sup></i>	<b>Zatrzymanie moczu<sup>^^</sup></b>	0 (0,0)	422	0 (0,0)	429	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)<sup>^^^</sup></i>	<b>Zatrzymanie moczu<sup>^^^</sup></b>	0 (0,0)	422	0 (0,0)	429	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<i>ARIES (Nitti 2013a)</i>	<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji powyżej 300 ml w czasie ostatniej wizyty</b>	0 (0,0)	442	b/d	453	Nieosiągalne do obliczenia	Nieosiągalne do obliczenia	n/d
<i>SCORPIO (Khullar 2013a)</i>	<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji powyżej 300 ml w czasie ostatniej wizyty</b>	1 (0,2)	493	0 (0,0)	494	7,40 (0,15; 373,14)	0,00 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>ARIES (Nitti 2013a)</i>	<b>Kliniczne istotne zmiany w ocenie czynności nerek</b>	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<i>Nitti 2013b</i>	<b>Zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji o co najmniej 150 ml (względem wartości wyjściowej)*</b>	4 (0,3)	1375	10 (0,7)	1380	0,40 (0,13; 1,28)	-0,00 (-0,01; 0,001)	NIE
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)</i>	<b>Zwiększona objętość zalegającego moczu po mikcji<sup>^^^</sup></b>	0 (0,0)	422	0 (0,0)	429	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<i>SYNERGY (Herschorn 2017)</i>	<b>Zaleganie moczu po mikcji<sup>^^^</sup></b>	0 (0,0)	422	0 (0,0)	429	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>SYNERGY</i> (Herschorn 2017)	Niecałkowite wypróżnianie pęcherza <sup>^^^</sup>	0 (0,0)	422	0 (0,0)	429	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<i>ARIES</i> (Raport STA 2013)	Zatrzymanie moczu (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania <sup>**</sup> ) <sup>^</sup>	0 (0,0)	442	3 (0,7)	453	0,14 (0,01; 1,33)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE
<i>CAPRICORN</i> (Herschorn 2013)		0 (0,0)	440	1 (0,2)	433	0,13 (0,003; 6,71)	-0,00 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>SCORPIO</i> (Raport STA 2013)		1 (0,2)	493	3 (0,6)	494	0,33 (0,03; 3,21)	-0,00 (-0,01; 0,004)	NIE
Wynik metaanalizy		<b>1 (0,1)</b>	<b>1 375</b>	<b>7 (0,5)</b>	<b>1 380</b>	<b>0,25 (0,05; 1,18)</b>	<b>-0,00 (-0,01; 0,00)</b>	<b>NIE</b>
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z Raportu STA 2013 oraz publikacji Nitti 2013b – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

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

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

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

<sup>^^</sup> na podstawie listy sponsora preferowanych terminów lub terminów niskiego poziomu (dotyczy wyłącznie zatrzymania moczu)

<sup>^^^</sup> na podstawie terminów niskiego poziomu

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli.

**Tabela 47.**

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

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

#### 4.2.3.13. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy MIR i PLC w stosunku do częstości występowania zapalenia nosogardzieli w czasie 12 tygodni.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48.**

**Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 12 tygodni na podstawie badania *Kuo 2015***

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Kuo 2015*</i>	Zapalenie nosogardzieli	9 (2,5)	366	8 (2,2)	366	1,13 (0,43; 2,96)	0,003 (-0,02; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

\* zdarzenia niepożądane zgłaszane przez chorych

#### 4.2.3.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W wyniku analizy częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w czasie 6 tygodni.



Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**  
**Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 6 tygodni**

Badanie	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Wysypka</b>	0 (0,0)	63	0 (0,0)	59	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>Kosilov 2015</i>	<b>Sucha skóra i silne swędzenie</b>	0 (0,0)	63	0 (0,0)	59	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

#### 4.2.3.15. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 10.11.

**Tabela 50.**  
**Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 12 tygodni**

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

#### 4.2.3.16. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

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

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 10.11.

**Tabela 51.**  
**Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 12 tygodni**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARIES</i> (Nitti 2013a)	Wydłużenie odstępu QTc	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<i>Kuo 2015</i> ***		2 (0,5)	366	4 (1,1)	366	0,50 (0,09; 2,73)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>SYNERGY</i> (White 2018)		0 (0,0)	422	0 (0,0)	429	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
Wynik metaanalizy		<b>2 (0,2)</b>	<b>1230</b>	<b>4 (0,3)</b>	<b>1248</b>	<b>0,50 (0,09; 2,73)</b>	<b>-0,00 (-0,01; 0,00)</b>	<b>NIE</b>
<i>CAPRICORN</i> (Herschorn 2013)	Skorygowane wydłużenie odstępu QTc	0 (0,0)	440	0 (0,0)	433	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<i>ARIES</i> (Raport STA 2013)	Częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i> wydłużenie odstępu QTc (jako zdarzenie szczególnego zainteresowania**)	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<i>CAPRICORN</i> (Herschorn 2013)		0 (0,0)*	440	0 (0,0)*	433	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<i>SCORPIO</i> (Raport STA 2013)		0 (0,0)	493	0 (0,0)	494	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Wynik metaanalizy		<b>0 (0,0)</b>	<b>1 375</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 380</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,001; 0,001)</b>	<b>NIE</b>

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>SCORPIO</i> (Khullar 2013a)	Wydłużenie odstępu QTc lub jego następstwa	0 (0,0)	493	0 (0,0)	494	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<i>Kuo 2015</i>	Wydłużenie odstępu QT (na podstawie badania EKG)	1 (0,3)	366	3 (0,8)	366	0,33 (0,03; 3,20)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>SYMPHONY</i> (Abrams 2014)		0 (0,0)	78	1 (1,2)	81	0,14 (0,003; 7,08)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
Wyniki metaanalizy		<b>1 (0,2)</b>	<b>444</b>	<b>4 (0,9)</b>	<b>447</b>	<b>0,33 (0,05; 8,52)</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,00)</b>	<b>NIE</b>
<i>DRAGON</i> (Chapple 2013b)	Klinicznie istotne zmiany w parametrach laboratoryjnych	0 (0,0)	169	0 (0,0)	169	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>ARIES</i> (Nitti 2013a)	Klinicznie istotne zmiany hematologiczne	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<i>ARIES</i> (Nitti 2013a)	Klinicznie istotne zmiany w parametrach chemicznych surowicy krwi	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (dane z Raportu STA 2013 – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

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

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

\*\*\*żaden chory z grupy przyjmującej MIR w dawce 50 mg nie osiągnął wartości bezwzględnej QTcF >480 ms, a wzrost tego parametru nie przekroczył 60 ms

#### 4.2.3.17. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (APTC/MACE)

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

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 10.11.

**Tabela 52.**  
**Częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie 12 tygodni**

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

**GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna**

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

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

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

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

W wyniku analizy statystycznej częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obydwu podgrupach wiekowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MIR oraz PLC w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich

---

zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych we wszystkich analizowanych kategoriach w czasie 12 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53.

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>									
Wagg 2014	Zdarzenia niepożądane ogółem	≥65 lat	258 (50,2)	514	254 (48,8)	521	1,06 (0,83; 1,35)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
		≥75 lat	77 (50,0)	154	77 (49,0)	157	1,04 (0,67; 1,62)	0,01 (-0,10; 0,12)	NIE
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>									
Wagg 2014	Ciężkie zdarzenia niepożądane	≥65 lat	14 (2,7)	514	15 (2,9)	521	0,94 (0,45; 1,98)	-0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		≥75 lat	5 (3,2)	154	3 (1,9)	157	1,72 (0,40; 7,34)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
Wagg 2014	Zakażenie dróg moczowych	≥65 lat	16 (3,1)	514	15 (2,9)	521	1,08 (0,53; 2,22)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		≥75 lat	3 (1,9)	154	3 (1,9)	157	1,02 (0,20; 5,13)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
	Zapalenie nosogardzieli	≥65 lat	21 (4,1)	514	13 (2,5)	521	1,66 (0,82; 3,36)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
		≥75 lat	4 (2,6)	154	2 (1,3)	157	2,07 (0,37; 11,45)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
Wagg 2014	Ból głowy	≥65 lat	14 (2,7)	514	9 (1,7)	521	1,59 (0,68; 3,71)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		≥75 lat	4 (2,6)	154	0 (0,0)	157	7,68 (1,07; 55,08)	0,03 (-0,002; 0,05)	NIE
	Zawroty głowy	≥65 lat	9 (1,8)	514	8 (1,5)	521	1,14 (0,44; 2,99)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
		≥75 lat	2 (1,3)	154	1 (0,6)	157	2,05 (0,18; 22,87)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>									
Wagg 2014	Nadciśnienie	≥65 lat	51 (9,9)	514	44 (8,4)	521	1,19 (0,78; 1,82)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		≥75 lat	21 (13,6)	154	15 (9,6)	157	1,49 (0,74; 3,02)	0,04 (-0,03; 0,11)	NIE
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>									
Wagg 2014	Suchość w jamie ustnej	≥65 lat	9 (1,8)	514	8 (1,5)	521	1,14 (0,44; 2,99)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
		≥75 lat	4 (2,6)	154	0 (0,0)	157	7,68 (1,07; 55,08)	0,03 (-0,002; 0,05)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
	Zaparcia	≥65 lat	7 (1,4)	514	8 (1,5)	521	0,89 (0,32; 2,46)	-0,00 (-0,02; 0,01)	NIE
		≥75 lat	2 (1,3)	154	5 (3,2)	157	0,40 (0,08; 2,09)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
Wagg 2014	Ból kończyn	≥65 lat	7 (1,4)	514	8 (1,5)	521	0,89 (0,32; 2,46)	-0,00 (-0,02; 0,01)	NIE
		≥75 lat	4 (2,6)	154	1 (0,6)	157	4,16 (0,46; 37,65)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 4.3. Ocena bezpieczeństwa mirabegronu na podstawie badania eksperymentalnego bez grupy kontrolnej Yamaguchi 2015b

Do analizy klinicznej w wyniku przeglądu systematycznego włączono badanie Yamaguchi 2015b, będące badaniem eksperymentalnym bez grupy kontrolnej. Na jego podstawie możliwe było opracowanie wyłącznie wyników dotyczących bezpieczeństwa.

Według Cochrane Handbook [8] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegółową analizę jego wyników.

### 4.3.1. Działania niepożądane

#### 4.3.1.1. Działania niepożądane ogółem

W długoterminowym badaniu *Yamaguchi 2015b* w czasie 52 tygodni leczenia działania niepożądane na podstawie oceny badacza odnotowano u ok. 34% chorych. Nie stwierdzono natomiast wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 54.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 52 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Yamaguchi 2015b</i>	52	Działania niepożądane ogółem*	51 (33,6)	152
		Ciężkie działania niepożądane*	0 (0,0)	152
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*na podstawie oceny badacza

#### 4.3.1.2. Zaburzenia naczyniowe

W czasie 52 tygodni leczenia mirabegronem w dawce 50 mg wzrost ciśnienia tętniczego analizowanego jako działanie niepożądane odnotowano u około 3% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 55.**  
**Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 52 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Yamaguchi 2015b</i>	52	Wzrost ciśnienia tętniczego	5 (3,3)	152
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*na podstawie terminów preferowanych



#### 4.3.1.3. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Częstość występowania zaparć w czasie 52 tygodni wynosiła w badani *Yamaguchi 2015b* ok. 6%.

Zestawienie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 56.**  
**Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 52 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Yamaguchi 2015b</i>	52	Zaparcia	9 (5,9)	152
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

#### 4.3.1.4. Zaburzenia wyników laboratoryjnych

W badaniu *Yamaguchi 2015b* po 52 tygodniach leczenia działania niepożądane w obrębie zaburzeń w wynikach laboratoryjnych w postaci zmniejszenia liczby białych krwinek odnotowano u ok. 3% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 57.**  
**Częstość występowania zaburzeń w wynikach laboratoryjnych w czasie 52 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Yamaguchi 2015b</i>	52	Zmniejszona liczba białych krwinek	4 (2,6)	152
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

## 4.3.2. Zdarzenia niepożądane

### 4.3.2.1. Zdarzenia niepożądane

W długoterminowym badaniu *Yamaguchi 2015b* po 52 tygodniach leczenia chorych mirabegronem w dawce 50 mg zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 91% chorych, przy czym należy zauważyć, że ciężkie zdarzenia wystąpiły u jedynie ok. 3% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 58.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 52 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Yamaguchi 2015b</i>	52	Zdarzenia niepożądane ogółem	139 (91,4)	152
		Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	4 (2,6)	152
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

### 4.3.2.2. Zaburzenia serca

W badaniu *Yamaguchi 2015b* występowanie zaburzeń serca w postaci przedwczesnego skurczu komorowego u chorych przyjmujących mirabegron w dawce 50 mg odnotowano u mniej niż 1% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 59.**

**Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 52 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Yamaguchi 2015b</i>	52	Przedwczesny skurcz komorowy	1 (0,7)	152
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				



Badanie	Czas	Zmiana jakości życia w skali OABq-SF	Ogółem*	Zmiana względem wartości początkowej (SD)			TAK p<0,05
Krhut 2016	12	Zmiana jakości życia w skali OABq-SF	Ogółem*	-28,2 (21,32)	-25,3 (19,49)	-22,1 (25,60)	TAK p<0,05
			Brak odpowiedzi na AM**	-32,3 (23,62)	-22,8 (20,14)	-19,8 (27,13)	TAK p<0,05
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*liczebności grup: Prawidłowa masa ciała (N=59), Nadwaga (N=56), Otyłość (N=43)

\*\*liczebności grup: Prawidłowa masa ciała (N=25), Nadwaga (N=27), Otyłość (N=33)

\*\*\*dane przedstawione przez autorów publikacji

#### 4.4.1.2. Jakość życia oceniana w skali PPIUS

Po 12 tygodniach w badaniu *Krhut 2016*, u kobiet we wszystkich grupach, które przyjmowały badaną interwencję odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianej w skali PPIUS.

Autorzy badania nie stwierdzili natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami kobiet z prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 61.**

**Średnia zmiana względem wartości początkowych jakości życia ocenionej za pomocą skali PPIUS u chorych w populacji ogółem w czasie 12 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	POP	MIR			
				Masa ciała			IS***
				Prawidłowa	Nadwaga	Otyłość	
				Zmiana względem wartości początkowej (SD)			
Krhut 2016	12	Zmiana jakości życia w skali PPIUS	Ogółem*	-1,5 (1,43)	-1,3 (1,25)	-1,3 (1,46)	TAK p<0,05
			Brak odpowiedzi na AM**	-1,5 (1,50)	-1,0 (1,09)	-1,1 (1,49)	TAK p<0,05
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*liczebności grup: Prawidłowa masa ciała (N=59), Nadwaga (N=56), Otyłość (N=43)

\*\*liczebności grup: Prawidłowa masa ciała (N=25), Nadwaga (N=27), Otyłość (N=33)

\*\*\*dane przedstawione przez autorów publikacji

#### 4.4.1.3. Jakość życia oceniana w skali VAS-UB

W badaniu *Krhut 2016* po 12 tygodniach odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianej w skali VAS-UB u wszystkich kobiet przyjmujących mirabegron.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 62.**

**Średnia zmiana względem wartości początkowych jakości życia ocenionej za pomocą skali VAS-UB u chorych w populacji ogółem w czasie 12 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	POP	MIR			
				Masa ciała			IS***
				Prawidłowa	Nadwaga	Otyłość	
				Zmiana względem wartości początkowej (SD)			
<i>Krhut 2016</i>	12	Zmiana jakości życia w skali VAS-UB	Ogółem*	-30,5 (29,03)	-28,2 (24,85)	-21,4 (24,68)	TAK p<0,05
			Brak odpowiedzi na AM**	-26,6 (26,04)	-24,3 (20,98)	-18,4 (25,81)	TAK p<0,05
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*liczebności grup: Prawidłowa masa ciała (N=59), Nadwaga (N=56), Otyłość (N=43)

\*\*liczebności grup: Prawidłowa masa ciała (N=25), Nadwaga (N=27), Otyłość (N=33)

\*\*\*dane przedstawione przez autorów publikacji

#### 4.4.1.4. Jakość życia oceniana w skali ICIQ-FLUTS

W długoterminowym badaniu *Duckett 2016* po 52 tygodniach u przyjmujących badaną interwencję – mirabegron w dawce 50 mg odnotowano istotną statystycznie całkowitą poprawę jakości życia ocenianej w skali ICIQ-FLUTS względem wartości początkowych oraz poprawę w domenie I. Nie wykazano jednak istotności statystycznej różnicy względem wartości początkowych w odniesieniu do pozostałych składowych omawianej skali.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 63.**

**Średnia zmiana względem wartości początkowych jakości życia ocenionej za pomocą skali ICIQ-FLUTS u chorych w populacji w czasie 52 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			Zmiana względem wartości początkowej (SD)	IS*
<b>Zmiana jakości życia w skali ICIQ-FLUTS</b>				
<i>Duckett 201**6</i>	52	Zmiana wyniku F	5,27 (2,97)	NIE p=0,07
		Zmiana wyniku V	2,26 (2,64)	NIE p=0,12
		Zmiana wyniku I	5,84 (4,85)	TAK p=0,02

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			Zmiana względem wartości początkowej (SD)	IS*
		Całkowita zmiana wyniku w skali ICIQ-FLUTS	13,36 (7,47)	TAK p=0,002
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*dane przedstawione przez autorów publikacji

\*\*autorzy publikacji nie przedstawili danych dotyczących liczby chorych, dla których przedstawiono wyniki

#### 4.4.1.5. Jakość życia oceniana w skali PFDI

W badaniu *Duckett 2016* obejmującym ocenę skuteczności w czasie 52 tygodni odnotowano istotną statystycznie poprawę wyników względem wartości początkowych w skali PFDI u chorych przyjmujących mirabegron. Ocenie poddano parcie na pęcherz oraz pojawienie się zaniepokojenia związanego z zaburzeniami dna miednicy.

Szczegółowe wyniki zestawiono poniżej.

**Tabela 64.**

**Średnia zmiana względem wartości początkowych jakości życia ocenionej za pomocą skali PFDI u chorych w populacji w czasie 52 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR		
			Zmiana względem wartości początkowej (SD)	IS*	
<i>Duckett 2016</i> **	52	Zmiana jakości życia w skali PFDI	Pojawienie się zaniepokojenia związanego z zaburzeniami dna miednicy	44,26 (21,67)	TAK p=0,0006
			Parcie na pęcherz	25,50 (30,71)	TAK p=0,002
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>					

\*dane przedstawione przez autorów publikacji

\*\*autorzy publikacji nie przedstawili danych dotyczących liczby chorych, dla których przedstawiono wyniki

#### 4.4.2. Odpowiedź na leczenie

##### 4.4.2.1. PGI-I

W badaniu *Duckett 2016* po 52 tygodniach leczenia u większości chorych kontynuujących leczenie odnotowano poprawę wyniku w skali PGI-I oceniającej odpowiedź na leczenie,

przy czym 26% chorych odczuwało bardzo dużą poprawę, 37% chorych odczuwało dużą poprawę, małą poprawę – 22% chorych, brak zmian obserwowano u 10% chorych, natomiast u 5% chorych odnotowano pogorszenie, przy czym u żadnego chorego nie odnotowano znacznego pogorszenia.

Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 65.**  
**Wynik w skali PGI-I po 52 tygodniach**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
Wynik w skali PGI-I				
Duckett 2016	52	Bardzo duża poprawa	23 (25,6)	90
		Duża poprawa	33 (36,7)	90
		Nieznaczną poprawę	20 (11,1)	90
		Brak poprawy	9 (10,0)	90
		Nieznacznego pogorszenia	3 (3,3)	90
		Duże pogorszenie	2 (2,2)	90
		Znaczne pogorszenie	0 (0,0)	90
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

#### 4.4.2.2. GRA

W badaniu *Chen 2017* po 12 tygodniach leczenia oceniono zależność powodzenia terapii mirabegronem od uprzedniej terapii lekami antymuskarynowymi za pomocą skali GRA. Wynik  $GRA \geq 1$  świadczący o powodzeniu terapii odnotowano u ok. 33%, natomiast  $GRA < 1$  u porównywalnego odsetka chorych. Nie odnotowano istnienia zależności powodzenia terapii mirabegronem od uprzedniej terapii lekami antymuskarynowymi.

Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 66.**  
**Odpowiedź na leczenie w skali GRA w zależności od odsetka chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi po 12 tygodniach**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR		
			$GRA \geq 1$	$GRA < 1$	IS
<i>Chen 2017**</i>	12	Liczba chorych po uprzedniej terapii lekami antymuskarynowymi, n (%)	77 (32,9)	71 (30,3)	NIE $p=0,73$
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

\*dane przedstawione przez autorów publikacji

W badaniu *Chen 2017* po 12 tygodniach leczenia przeprowadzono jednoczynnikową oraz wieloczynnikową analizę czynników predykcyjnych sukcesu terapeutycznego terapii MIR (GRA $\geq$ 1). Autorzy badania poddali analizie takie czynniki jak wiek, płeć, obecność cukrzycy, obecność nadciśnienia tętniczego, wcześniejsza terapia lekami antymuskarynowymi, obecność parcia naglącego oraz epizody nokturii (powyżej 2 epizodów). Ze względu na cel niniejszej analizy przedstawiono wyłącznie wyniki uzyskane dla analiz z uwzględnieniem wcześniejszej terapii lekami antymuskarynowymi.

Posłużono się skalą GRA, której wynik wynoszący co najmniej 1 świadczy o powodzeniu terapii. Na podstawie obydwu przeprowadzonych analiz stwierdzono, że uprzednia terapia lekami antymuskarynowymi nie jest czynnikiem istotnie statystycznie wpływającym na uzyskiwanie przez chorych sukcesu terapeutycznego w czasie terapii MIR.

Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 67.**

**Analiza czynników predykcyjnych sukcesu terapeutycznego terapii MIR (GRA $\geq$ 1) po 12 tygodniach**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			OR (95% CI)	IS*
<i>Chen 2017</i>	12	Analiza jednoczynnikowa	1,11 (0,61; 2,04)	NIE p=0,73
		Analiza wieloczynnikowa	1,02 (0,52; 1,98)	NIE p=0,96
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*dane przedstawione przez autorów publikacji



### 4.4.3. Liczba mikcji w ciągu doby

W badaniu *Krhut 2016* dla 12 tygodniowego okresu obserwacji wykazano, że zarówno w populacji ogółem, jak również w podgrupie chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem leków antymuskarynowych (AM), odnotowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w średniej liczbie mikcji w ciągu doby.

Autorzy badania nie stwierdzili natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla populacji ogółem. Odnotowali jednak istotną statystycznie różnicę dla analizy w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi na terapię AM (grupa kobiet z otyłością vs grupa kobiet z prawidłową masą ciała).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 68.**

**Średnia zmiana liczby mikcji względem wartości początkowych w ciągu doby u chorych w populacji ogółem w czasie 12 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	POP	MIR			
				Masa ciała			IS***
				Prawidłowa	Nadwaga	Otyłość	
				Zmiana względem wartości początkowej (SD)			
<i>Krhut 2016</i>	12	Zmiana częstości mikcji	Ogółem*	-2,8 (2,67)	-2,1 (3,04)	-1,6 (2,44)	TAK p<0,05
			Brak odpowiedzi na AM**	-3,2 (2,65)	-2,0 (3,86)	-1,1 (2,24)	TAK p<0,05

**GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna**

\*liczebności grup: Prawidłowa masa ciała (N=59), Nadwaga (N=56), Otyłość (N=43)

\*\*liczebności grup: Prawidłowa masa ciała (N=25), Nadwaga (N=27), Otyłość (N=33)

\*\*\*dane przedstawione przez autorów publikacji

### 4.4.4. Liczba epizodów parcia naglącego w ciągu doby

Po 12 tygodniach leczenia w badaniu *Krhut 2016* we wszystkich grupach kobiet przyjmujących mirabegron w dawce 50 mg, odnotowano istotną statystycznie redukcję liczby epizodów parcia naglącego w ciągu doby, jak również liczby epizodów parcia naglącego III stopnia w ciągu doby. Z kolei we grupach kobiet o masie ciała mieszczącej się w normie oraz u kobiet z otyłością, które otrzymywały mirabegron, odnotowano istotną statystycznie poprawę w średniej ilości epizodów parcia naglącego IV stopnia w ciągu doby po 12

tygodniach. Nie odnotowano natomiast istotnej statystycznie zmiany w grupie kobiet z nadwagą, które również przyjmowały mirabegron.

Analiza danych w podgrupie chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie AM wykazała znamienne statystycznie różnice względem wartości początkowych w każdej z analizowanych ze względu na masę ciała grup kobiet.

Autorzy badania nie stwierdzili natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (zarówno w odniesieniu do populacji ogółem, jak i podgrupy chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie AM).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 69.**

**Średnia zmiana względem wartości początkowych liczby epizodów parcia naglącego w ciągu doby u chorych w populacji ogółem w czasie 12 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	POP	MIR			
				Masa ciała			IS***
				Prawidłowa	Nadwaga	Otyłość	
				Zmiana względem wartości początkowej (SD)			
Krhut 2016	12	Zmiana częstości epizodów parcia naglącego	Ogółem*	-2,3 (2,98)	-1,8 (3,90)	-2,7 (3,21)	TAK p<0,05
			Brak odpowiedzi na AM**	-2,3 (3,60)	-1,4 (4,51)	-2,6 (3,25)	TAK p<0,05
		Zmiana częstości epizodów parcia naglącego III stopnia	Ogółem*	-1,6 (2,21)	-1,4 (2,32)	-1,8 (3,00)	TAK p<0,05
			Brak odpowiedzi na AM**	-1,5 (2,52)	-1,4 (2,18)	-1,7 (2,88)	TAK p<0,05
		Zmiana częstości epizodów parcia naglącego IV stopnia	Ogółem*	-0,7 (1,32)	-0,4 (2,88)	-0,8 (1,47)	TAK p<0,05
			Brak odpowiedzi na AM**	-0,8 (1,59)	0,0 (3,31)	-0,9 (1,62)	TAK p<0,05
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*liczebności grup: Prawidłowa masa ciała (N=59), Nadwaga (N=56), Otyłość (N=43)

\*\*liczebności grup: Prawidłowa masa ciała (N=25), Nadwaga (N=27), Otyłość (N=33)

\*\*\*dane przedstawione przez autorów publikacji

#### 4.4.5. Liczba epizodów nocnego oddawania moczu w ciągu doby

W badaniu *Krhut 2016* dla 12 tygodni wykazano, że we wszystkich grupach kobiet, które przyjmowały mirabegron w dawce 50 mg, odnotowano istotną statystycznie poprawę w średniej ilości epizodów nokturii.

Autorzy badania nie stwierdzili natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami kobiet z prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 70.**

**Średnia zmiana względem wartości początkowych liczby epizodów nocnego oddawania moczu u chorych w populacji ogółem w czasie 12 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	POP	MIR			
				Masa ciała			IS***
				Prawidłowa	Nadwaga	Otyłość	
				Zmiana względem wartości początkowej (SD)			
<i>Krhut 2016</i>	12	Zmiana częstości epizodów nocnego oddawania moczu	Ogółem*	-1,0 (0,99)	-0,8 (0,92)	-1,0 (2,82)	TAK p<0,05
			Brak odpowiedzi na AM**	-1,1 (0,91)	-0,9 (0,83)	-1,2 (3,13)	TAK p<0,05
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*liczebności grup: Prawidłowa masa ciała (N=59), Nadwaga (N=56), Otyłość (N=43)

\*\*liczebności grup: Prawidłowa masa ciała (N=25), Nadwaga (N=27), Otyłość (N=33)

\*\*\*dane przedstawione przez autorów publikacji

#### 4.5. Ocena bezpieczeństwa mirabegronu na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej

Ocenę bezpieczeństwa mirabegronu przeprowadzono na podstawie 6 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, tj. badania *BELIEVE*, *Chen 2017*, *Kato 2017*, *Krhut 2016*, *Nozawa 2016* wraz z publikacją *Yoshida 2017* oraz *Pindoria 2015*.

Według Cochrane Handbook [8] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka

kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Szczegółowe zestawienia danych zaprezentowano w poniższych rozdziałach.

### 4.5.1. Zgony

W okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie odnotowano poniżej 1% zgonów ogółem. Żaden z nich nie został uznany za związany z przyjmowaniem leku.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 71**  
**Częstość występowania zgonów w czasie 52 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
BELIEVE (Freeman 2017)	52	Zgony ogółem	7 (0,8)	848
		Zgony z powodu zatrzymania krążenia i oddychania	1 (0,1)	848
		Zgony z powodu krwotoku mózgowego	1 (0,1)	848
		Zgony z powodu ukwotocnienia zawału	1 (0,1)	848
		Zgony z powodu zapalenia płuc	1 (0,1)	848
		Zgony z powodu niewydolności oddechowej	1 (0,1)	848
		Zgony z powodu sepsy	1 (0,1)	848
		Zgony z powodu wstrząsu septycznego	1 (0,1)	848
		Zgony związane z przyjmowaniem leku	0 (0,0)	848
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

## 4.5.2. Działania niepożądane

### 4.5.2.1. Działania niepożądane ogółem

Działania niepożądane ogółem odnotowano u około 6% chorych w czasie 12 i 65 tygodni trwania terapii MIR. Z kolei ciężkie działania niepożądane odnotowano u bardzo niskiego odsetka chorych (0,2%).

W badaniu *BELIEVE* częstość występowania działań niepożądanych ogółem określono na 21% a ciężkich działań niepożądanych ogółem – na niespełna 2%.

Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 72.**

**Częstość występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 12, 52 oraz 65 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Nozawa 2016</i>	12	Działania niepożądane ogółem	595* (6,1)	9795
<i>BELIEVE (Freeman 2017)</i>	52		178 (21,0)^	848
<i>Kato 2017</i>	65		72** (6,3)	1139
<i>Nozawa 2016</i>	12	Ciężkie działania niepożądane	21*** (0,2)	9795
<i>BELIEVE (Freeman 2017)</i>	52		15 (1,8)^	848
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*682 działania niepożądane u 595 chorych

\*\*81 działań niepożądanych u 72 chorych

\*\*\*25 działań u 21 chorych

^235 działań niepożądanych u 178 chorych

^4 (0,5%) chorych doświadczyło 6 ciężkich działań niepożądanych: zawał mięśnia sercowego, zawroty głowy, nudności, ból głowy, depresja i hipertoniczny pęcherz

#### 4.5.2.2. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

W badaniu *Kato 2017* po 65 tygodniach leczenia raka piersi odnotowano u 0,1% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 73.**

**Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 65 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Kato 2017</i>	65	Rak piersi (ciężkie działanie niepożądane)	1 (0,1)	1139
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

#### 4.5.2.3. Zaburzenia układu immunologicznego

W badaniu *Nozawa 2016* po 12 tygodniach oraz *Kato 2017* po 65 tygodniach leczenia częstość występowania działań niepożądanych w kategorii zaburzeń układu immunologicznego odnotowano jedynie u 0,1% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 74.**

**Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego w czasie 12 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Nozawa 2016</i>	12	Pokrzywka	10 (0,1)	9795
<i>Kato 2017</i>	65	Przeciwciała skierowane przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ciężkie działanie niepożądane)	1 (0,1)	1139
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

#### 4.5.2.4. Zaburzenia w obrębie oka

W badaniu oraz *Nozawa 2016* po 12 tygodniach leczenia częstość występowania jaskry oraz podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego odnotowano u pojedynczych chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 75.**  
**Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 12 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Nozawa 2016</i>	12	Jaskra*	1 (0,01)	9795
		Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (ciężkie działanie niepożądane)	1 (0,01)	9795
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*pogorszenie choroby zdiagnozowanej przed rozpoczęciem leczenia

#### 4.5.2.5. Zaburzenia układu nerwowego

Ból głowy oraz zawroty głowy odnotowano z bardzo niską częstością we wszystkich okresach obserwacji poddanych analizie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 76.**  
**Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 12, 52 oraz 65 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Nozawa 2016</i>	12	Ból głowy*	10 (0,1)	9795
<i>BELIEVE (Freeman 2017)</i>	52		9 (1,1)	848
<i>Kato 2017</i>	65		2 (0,2)	1139
<i>Nozawa 2016</i>	12	Zawroty głowy	27 (0,3)	9795
<i>BELIEVE (Freeman 2017)</i>	52		4 (0,5)	848
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*zdarzenia w *Kato 2017* na podstawie terminów preferowanych

#### 4.5.2.6. Zaburzenia serca

W badaniu *Nozawa 2016* po 12 tygodniach zaburzenia serca ogółem odnotowano u 0,3% chorych, natomiast poszczególne zaburzenia serca, w tym arytmia, palpitacje czy tachykardia odnotowywano u mniej niż 0,2% chorych przyjmujących mirabegron w dawce 50 mg.

W badaniu *Kato 2017* po 65 tygodniach badaniach u 1,1% chorych odnotowano arytmie serca.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 77.**

**Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 12 oraz 52 tygodni**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<b>W czasie 12 tygodni</b>				
<i>Nozawa 2016</i>	12	Zaburzenia sercowo-naczyniowe ogółem*	47 (0,5)	9795
<i>Nozawa 2016 (Yoshida 2017)</i>	12	Zaburzenia serca ogółem**	28 (0,3)	9795
<i>Nozawa 2016</i>	12	Arytmia serca*	2 (0,02)	9795
<i>Kato 2017</i>	65		2 (0,2)	1139
<i>Nozawa 2016</i>	12	Niewydolność serca*	3 (0,03)	9795
<i>Nozawa 2016</i>	12	Palpitacje*	17 (0,2)	9795
<i>BELIEVE (Freeman 2017)</i>	52		9 (1,1)	848
<i>Nozawa 2016</i>	12	Przedwczesny skurcz nadkomorowy*	1 (0,01)	9795
<i>Nozawa 2016</i>	12	Tachykardia*	5 (0,1)	9795
<i>Nozawa 2016</i>	12	Tachykardia komorowa*	1 (0,01)	9795
<i>Nozawa 2016</i>	12	Podwyższone tętno*	1 (0,01)	9795
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*na podstawie terminów preferowanych

\*\*W publikacji *Yoshida 2017* przedstawiono podział na podgrupy chorych ze względu na wiek. Zdarzenie odnotowano u 0,2% chorych powyżej 75 r.ż., na podstawie terminów preferowanych



#### 4.5.2.7. Zaburzenia naczyniowe

W badaniu *Nozawa 2016* po 12 tygodniach leczenia mirabegronem w dawce 50 mg QD zaburzenia naczyniowe odnotowano u bardzo niskiego odsetka chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 78.**  
**Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 12 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>BELIEVE (Freeman 2017)</i>	52	Nadciśnienie*	11 (1,3)	848
<i>Nozawa 2016</i>	12		9 (0,1)	9795
<i>Nozawa 2016</i>	12	Bładość*	1 (0,01)	9795
		Zakrzepica żył głębokich*	1 (0,01)	9795
		Uderzenia gorąca*	3 (0,03)	9795
		Podwyższone ciśnienie krwi*	4 (0,04)	9795
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

\*na podstawie terminów preferowanych

#### 4.5.2.8. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe odnotowywano u bardzo niskiego odsetka uczestników badań. Należy podkreślić, że niska częstość występowania poszczególnych zdarzeń dotyczy okresu obserwacji wynoszącego zarówno 12 tygodni, jak i 65 tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 79.**  
**Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 12 oraz 65 tygodni**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Nozawa 2016</i>	12	Biegunka	22 (0,2)	9795
<i>Nozawa 2016</i>	12	Nudności*	18 (0,2)	9795
<i>Kato 2017</i>	65		3 (0,3)	1139
<i>Nozawa 2016</i>	12	Zaparcia*	95 (1,0)	9795
<i>BELIEVE (Freeman 2017)</i>	52		6 (0,7)	848
<i>Kato 2017</i>	65		19 (1,7)	1139

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Nozawa 2016</i>	12	Dyskomfort w jamie brzusznej	24 (0,2)	9795
<i>Kato 2017</i>	65		3 (0,3)	1139
<i>Nozawa 2016</i>	12	Pragnienie*	46 (0,5)	9795
<i>Kato 2017</i>	65		3 (0,3)	1139
<i>Nozawa 2016</i>	12	Suchość w jamie ustnej	8 (0,08)	9795
<i>BELIEVE (Freeman 2017)</i>	52		5 (0,6)	848
<i>Nozawa 2016 (Yoshida 2017)</i>	12	Wzdęcia**	7 (0,1)	9795
<i>Nozawa 2016 (Yoshida 2017)</i>	12	Ból w dolnej części brzucha***	8 (0,1)	9795
<i>BELIEVE (Freeman 2017)</i>	52	Dyspepsja	9 (1,1)	848
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*wyniki z *Kato 2017* na podstawie terminów preferowanych

\*\*W publikacji *Yoshida 2017* przedstawiono podział na podgrupy chorych ze względu na wiek. Zdarzenie odnotowano u 0,1% chorych powyżej 75 r.ż.

\*\*\*W publikacji *Yoshida 2017* przedstawiono podział na podgrupy chorych ze względu na wiek. Zdarzenie odnotowano u 0,1% chorych powyżej 75 r.ż.

#### 4.5.2.9. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość występowania poszczególnych zaburzeń analizowanych w ramach zaburzeń nerek i dróg moczowych była bardzo niska (poniżej 1% chorych), zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni, jak i w okresie obserwacji wynoszącym 65 tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 80**

**Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 12 oraz 65 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Nozawa 2016</i>	12	Zapalenie pęcherza moczowego	24 (0,2)	9795
<i>Kato 2017*</i>	65		6 (0,5)	1139
<i>Nozawa 201*6</i>	12	Zatrzymanie moczu	30 (0,3)**	9795
<i>Kato 2017*</i>	65		4 (0,4)***	1139
<i>Nozawa 2016</i>	12	Zwiększona objętość moczu zalegającego po mikcji	70 (0,7)	9795
<i>Kato 2017</i>	65		9 (0,8)	1139
<i>Nozawa 2016</i>	12	Dyzuria*	43 (0,4)	9795

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Kato 2017</i>	65		9 (0,8)	1139
<i>BELIEVE (Freeman 2017)</i>	52	Pęcherz hipertoniczny <sup>^</sup>	9 (1,1)	848
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\* wyniki z badania *Kato 2017* na podstawie terminów preferowanych

\*\*u 10 chorych odnotowano zarówno zaleganie moczu po mikcji jak i uczucie zalegającego moczu. 21 chorych stanowili mężczyźni, przy czym 18 (71,4%)  $\geq 75$  r.ż., natomiast 9 z nich były to kobiety, przy czym 6 (66,7%)  $\geq 75$  r. ż. Spośród 20 chorych doświadczających innych zdarzeń niż zaleganie moczu po mikcji czy uczucie zalegającego moczu, 11 chorych wymagało cewnikowania

\*\*\*w tym jedno ciężkie zatrzymanie moczu

<sup>^</sup>pogorszenie OAB

W badaniu *Nozawa 2016* po 12 tygodniach leczenia odnotowano istotną statystycznie zmianę objętości zalegającego moczu w pęcherzu.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

#### Tabela 81.

#### Zmiana objętości zalegającego moczu w pęcherzu względem wartości początkowych po 12 tygodniach

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			Średnia zmiana (SD)	IS*
<i>Nozawa 2016</i>	12	Zmiana objętości zalegającego moczu w pęcherzu	48,81 (97,37)	TAK $p < 0,0001$
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*dane przedstawione przez autorów publikacji

W badaniu *Kato 2017* nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany objętości zalegającego moczu w pęcherzu po 65 tygodniach w odniesieniu do wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 82.**
**Zmiana objętości zalegającego moczu w pęcherzu względem wartości początkowych po 65 tygodniach**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR		
			Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	IS*
<i>Kato 2017</i>	65	Zmiana objętości zalegającego moczu w pęcherzu	19,51 (31,31)	b/d	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

\*dane przedstawione przez autorów publikacji

#### 4.5.2.10. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W czasie 65 tygodni ciężki przypadek zapalenia gruczołu prostaty stwierdzono tylko u 1 chorego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 83.**
**Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi w czasie 65 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Kato 2017</i>	65	Ciężkie zapalenie gruczołu krokowego	1 (0,1)	1139
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

#### 4.5.2.11. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu *Nozawa 2016* po 12 tygodniach leczenia chorych mirabegronem w dawce 50 mg QD, świąd analizowany jako działanie niepożądane odnotowano u niskiego odsetka chorych (0,1-0,6%).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 84.**
**Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 12 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Nozawa 2016</i>	12	Świąd*	12 (0,1)	9795

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>BELIEVE (Freeman 2017)</i>	52		5 (0,6)	848
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*na podstawie terminów preferowanych

#### 4.5.2.12. Zaburzenia wyników laboratoryjnych

Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych oceniana na podstawie badania *Nozawa 2016* w czasie 12 tygodni wynosiła 0,01%.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 85.**  
**Częstość występowania zaburzeń w wynikach laboratoryjnych w czasie 12 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Nozawa 2016</i>	12	Wydłużenie odstępu QT (na podstawie badania EKG)*	1 (0,01)**	9795
<i>Nozawa 2016</i>	12	Zwiększone stężenie N-końcowego prohormonu mózgowego peptydu natiuretycznego*	1 (0,01)**	9795
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*na podstawie terminów preferowanych

#### 4.5.2.13. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

U uczestników badania częstość występowania infekcji w czasie 52 tygodni wynosiła poniżej 1%.

Dane zestawiono w poniższej tabeli

**Tabela 86.**  
**Częstość występowania infekcji w czasie 52 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>BELIEVE (Freeman 2017)</i>	52	Infekcja układu moczowego	6 (0,7)	848
		Infekcja układu moczowego <i>E. coli</i>	4 (0,5)	848
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

### 4.5.3. Zdarzenia niepożądane

#### 4.5.3.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Krhut 2016* po 12 tygodniach leczenia zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ok. 2% chorych przyjmujących mirabegron. W badaniu nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu. Z kolei w badaniu *Chen 2017* zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 4% chorych przyjmujących mirabegronu w dawce 50 mg QD.

Analiza danych dla okresu 52 tyg., pochodzących z badania *BELIEVE* wykazała, że zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 43% chorych, podczas gdy ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 7,5% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 87.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 oraz 52 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Krhut 2016</i>	12	Zdarzenia niepożądane ogółem	4 (2,4)*	169
<i>Chen 2017</i>	12**		9 (3,8)	234
<i>BELIEVE (Freeman 2017)</i>	52		363 (42,8)	848
<i>Krhut 2016</i>	12	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	0 (0,0)	169
<i>BELIEVE (Freeman 2017)</i>	52	Ciężkie zdarzenia niepożądane	64 (7,5)	848
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*chorzy doświadczyli takich zdarzeń jak: tachykardia, podrażnienie oka, ból w dolnej części brzucha oraz zapalenie naczyń

\*\*raportowano w okresie od 4. do 12 tygodnia

#### 4.5.3.2. Zaburzenia naczyniowe

W badaniu *Chen 2017* w okresie 12 tygodni leczenia mirabegronem w dawce 50 mg QD częstość występowania zaburzeń naczyniowych odnotowano u ok. 2% chorych, u których stwierdzono wystąpienie nadciśnienia tętniczego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 88.**

**Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w okresie 12 oraz 52 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Chen 2017</i>	12*	Nadciśnienie tętnicze	5 (2,1)	234
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

\*raportowano w okresie od 4. do 12 tygodnia

#### 4.5.3.3. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

W badaniu *Chen 2017* w czasie 12 tygodni leczenia mirabegronem w dawce 50 mg QD częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w postaci suchości w jamie ustnej nie przekraczała 0,4%.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 89.**

**Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w okresie 12 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Chen 2017</i>	12*	Suchość w jamie ustnej	1 (0,4)	234
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

\*raportowano w okresie od 4. do 12 tygodnia

#### 4.5.3.4. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

W badaniu *Chen 2017* w czasie 12 tygodni częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w postaci trudności z oddawaniem moczu o ciężkim nasileniu odnotowano u ok. 1% chorych. Z kolei na podstawie badania *Pindoria 2015* stwierdzono, że częstość występowania zatrzymania moczu w czasie 26 tygodni wynosiła 1,5%.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 90**

**Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w okresie 12 oraz 26 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIR	
			n (%)	N
<i>Chen 2017</i>	12*	Trudności w oddawaniu moczu o ciężkim nasileniu (objętość moczu pozostająca w pęcherzu po mikcji >200 ml)	3 (1,3)	234
<i>Pindoria 2015</i>	26	Zatrzymanie moczu	3 (1,5)	197
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*raportowano w okresie od 4. do 12 tygodnia



## 4.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa mirabegronu w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie

Ocena bezpieczeństwa mirabegronu w grupie wszystkich chorych włączonych do badania i poddanych obserwacji w czasie 52 tygodni została przeprowadzona na podstawie randomizowanego badania *TAURUS* (publikacje *Chapple 2013a* [93], *Nitti 2014* [111], *Raport STA 2013* [97]). Ze względu na to, iż w ramach badania *TAURUS*, w grupie kontrolnej nie zastosowano placebo a tylko leki antymuskarynowe, możliwe było wykorzystanie wyników dotyczących jedynie grupy badanej (chorych leczonych MIR). W związku z powyższym analiza wyników pochodzących z tego badania powinna być traktowana jako dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa MIR w dłuższym okresie obserwacji.

Ponadto do analizy włączono publikację *Wagg 2014* [118], na podstawie której przedstawiono wyniki bezpieczeństwa mirabegronu w czasie 52 tygodni (badanie *TAURUS*) w podgrupach chorych w wieku co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat.

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

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania<sup>16</sup>;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń serca;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń naczyniowych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach.

Wyniki analizy poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziałach poniżej.

---

<sup>16</sup> zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania definiowane jest jako możliwie (potencjalnie) związane z badanym lekiem lub chorobą. Raportowanie takich zdarzeń jest istotnym aspektem oceny profilu bezpieczeństwa analizowanego leku

### 4.6.1. Zgony

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

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 91.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		n (%)	N
<i>TAURUS</i> ( <i>Chapple 2013a</i> )	Zgony	3 (0,4)	812
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna			

### 4.6.2. Działania niepożądane

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

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 92.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		n (%)	N
Działania niepożądane ogółem			
<i>TAURUS</i> ( <i>Raport STA 2013</i> )	Działania niepożądane ogółem	213 (26,2)	812
	Ciężkie działania niepożądane ogółem	10 (1,2)	812
Poszczególne działania niepożądane			
<i>TAURUS</i> ( <i>Raport STA 2013</i> )	Nadciśnienie	43 (5,3)	812
	Suchość w jamie ustnej	20 (2,5)	812
	Zaparcia	18 (2,2)	812
	Ból głowy	18 (2,2)	812
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna			

### 4.6.3. Zdarzenia niepożądane

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

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 93.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>			
<i>TAURUS (Chapple 2013a)</i>	<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>	485 (59,7)	812
<i>TAURUS (Raport STA 2013)</i>	<b>Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu</b>	222 (27,3)	812
	<b>Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu</b>	212 (26,1)	812
	<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu</b>	51 (6,3)	812
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane</b>			
<i>TAURUS (Chapple 2013a)</i>	<b>Nadciśnienie</b>	75 (9,2)	812
	<b>Zakażenie dróg moczowych</b>	48 (5,9)	812
	<b>Ból głowy*</b>	33 (4,1)	812
	<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	32 (3,9)	812
	<b>Grypa</b>	21 (2,6)	812
	<b>Suchość w jamie ustnej</b>	23 (2,8)	812
	<b>Zaparcia</b>	23 (2,8)	812
	<b>Ból pleców</b>	23 (2,8)	812
	<b>Zawroty głowy</b>	22 (2,7)	812
	<b>Zapalenie zatok</b>	22 (2,7)	812
	<b>Bóle stawów</b>	17 (2,1)	812
	<b>Zapalenie pęcherza</b>	17 (2,1)	812
	<b>Biegunka</b>	15 (1,8)	812
	<b>Tachykardia</b>	8 (1,0)	812
	<b>Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (niezwiązane z leczeniem)</b>	6 (0,7)	812

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		n (%)	N
	Nowotwory (łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy)	1 (0,1)	812
	Nagle zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania	0 (0,0)	812
	Utrzymujące się zmiany w EKG	0 (0,0)	812
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>			

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

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

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

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

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 94.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		
			n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>				
<i>TAURUS (Wagg 2014)</i>	Zdarzenia niepożądane	$\geq 65$ lat	188 (65,1)	289
		$\geq 75$ lat	51 (68,0)	75
<i>TAURUS (Wagg 2014)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane	$\geq 65$ lat	18 (6,2)	289
		$\geq 75$ lat	9 (12,0)	75
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane</b>				
<i>TAURUS (Wagg 2014)</i>	Nadciśnienie	$\geq 65$ lat	30 (10,4)	289
		$\geq 75$ lat	7 (9,3)	75
	Zakażenie dróg moczowych	$\geq 65$ lat	23 (8,0)	289
		$\geq 75$ lat	7 (9,3)	75
	Zawroty głowy	$\geq 65$ lat	14 (4,8)	289

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR	
			n (%)	N
	Zaparcia	≥75 lat	2 (2,7)	75
		≥65 lat	12 (4,2)	289
	Grypa	≥75 lat	3 (4,0)	75
		≥65 lat	12 (4,2)	289
	Ból pleców	≥75 lat	5 (6,7)	75
		≥65 lat	10 (3,5)	289
	Zapalenie nosogardzieli	≥75 lat	4 (5,3)	75
		≥65 lat	9 (3,1)	289
	Suchość w jamie ustnej	≥75 lat	2 (2,7)	75
		≥65 lat	9 (3,1)	289
	Zapalenie oskrzeli	≥75 lat	0 (0,0)	75
		≥65 lat	9 (3,1)	289
	Biegunka	≥75 lat	1 (1,3)	75
		≥65 lat	8 (2,8)	289
	Zapalenie pęcherza	≥75 lat	3 (4,0)	75
		≥65 lat	8 (2,8)	289
	Zmęczenie	≥75 lat	2 (2,7)	75
		≥65 lat	5 (1,7)	289
	Ból głowy	≥75 lat	1 (1,3)	75
		≥65 lat	4 (1,4)	289
		≥75 lat	2 (2,7)	75

**GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna**

#### 4.6.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

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

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

Dokładne dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 95.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		n (%)	N
TAURUS (Chapple 2013a)	Nadciśnienie	89 (11,0)	812
	Nadwrażliwość	45 (5,5)	812
	Arytmia serca	32 (3,9)	812
	Hepatotoksyczność	17 (2,1)	812
	Skorygowane wydłużenie odstępu QTc	3 (0,4)	812
	Omdlenie/atak	1 (0,1)	812
	Zatrzymanie moczu	1 (0,1)	812
	Nagle zatrzymanie moczu	0 (0,0)	812
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna			

#### 4.6.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 96.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		n (%)	N
TAURUS (Chapple 2013a)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	42 (5,2)	812
	Zatrzymanie moczu	0 (0,0)	812
Nitti 2014	Jaska z szerokim kątem przesączania*	1 (0,1)	812
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna			

\*zdarzenie nie doprowadziło do rezygnacji z udziału w badaniu;

#### 4.6.6. Zaburzenia naczyniowe

W ramach zaburzeń naczyniowych oceniano średnią zmianę tętna w czasie ostatniej wizyty względem wartości wyjściowych. W odniesieniu do pomiaru przed południem zmiana

ta wyniosła 0,9 natomiast w stosunku do pomiaru po południu zmiana wynosiła 0,4 uderzenia na minutę.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 97.**

**Średnia zmiana tętna w pomiarach przed i po południu w czasie ostatniej wizyty (52 tydzień) na podstawie badania TAURUS (publikacja Chapple 2013a)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		Średnia (SD)	N
TAURUS (Chapple 2013a)	Zmiana tętna w pomiarze przed południem (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	0,9 (6,55)	812
	Zmiana tętna w pomiarze po południu (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	0,4 (6,84)	812
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna			

Ponadto, podczas badania TAURUS raportowano również uśrednioną zmianę ciśnienia tętniczego skurczowego oraz rozkurczowego, których wyniki z pomiaru przed południem wyniosły odpowiednio 0,2 oraz -0,3, natomiast po południu zanotowane zmiany wyniosły odpowiednio -0,3 oraz -0,0.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 98.**

**Średnia zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarach przed i po południu w czasie ostatniej wizyty (52 tydzień, ang. final visit) na podstawie badania TAURUS (publikacja Chapple 2013a)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR	
			Średnia (SD)	N
TAURUS (Chapple 2013a)	Zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarze przed południem (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	Ciśnienie skurczowe	0,2 (9,40)	812
		Ciśnienie rozkurczowe	-0,3 (5,98)	812
	Zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarze po południu (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	Ciśnienie skurczowe	-0,3 (9,40)	812
		Ciśnienie rozkurczowe	-0,0 (5,98)	812
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

#### 4.6.7. Zaburzenia serca

W ramach badania *TAURUS* dokonano oceny częstości występowania skrajnych wartości odstępu QTc oraz ich zmian w podgrupach. Wartość QTc wynoszącą powyżej 450 ms uzyskano u 4,9% chorych, natomiast wartość QTc powyżej 500 ms jedynie u 0,3% chorych. Wzrost wartości QTc o co najmniej 30 ms, który stwierdzono u 12,6% chorych, przy czym wzrost o co najmniej 60 ms nastąpił tylko u 0,4% chorych.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 99.**

**Częstość występowania skrajnych wartości oraz zmian w wartościach QTc na podstawie badania *TAURUS* (publikacja *Chapple 2013a*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR	
			n (%)	N
<i>TAURUS</i> ( <i>Chapple 2013a</i> )	Wartości QTcF* [ms]	>450	36 (4,9)	736
		>480	5 (0,7)	736
		>500	2 (0,3)	736
	Zmiana wartości QTcF* (względem wartości wyjściowej)	Wzrost $\geq 30$ sek. do <60 ms	89 (12,2)	729
		Wzrost $\geq 60$ ms	3 (0,4)	729
		Wzrost łącznie (od $\geq 30$ ms)	92 (12,6)	729
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*obliczone wzorem Fredericia



## 5. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

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

---

17 [Redacted footnote text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted]

[Redacted]

[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 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 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 text block]

⊗

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊗

[REDACTED]

⊗

[REDACTED]

⊗

[REDACTED]

⊗

[REDACTED]

⊗

[REDACTED]

## 6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W celu przeprowadzenia uzupełniającej analizy bezpieczeństwa MIR do analizy włączono takie dokumenty jak:

- ⊗ Charakterystyka Produktu Leczniczego Betmiga<sup>®</sup> [94];
- ⊗ dokument wydanego przez FDA w 2018 roku [99];
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (*ADRReports*) [91];
- ⊗ dokument *EMA 2017* [98];
- ⊗ komunikat opublikowanego przez URPLW MiPB w 2015 [117].

### 6.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Betmiga<sup>®</sup>

W ChPL dla leku Betmiga<sup>®</sup> wskazano, iż osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

### 6.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu Betmiga<sup>®</sup> u chorych z krańcowym stadium niewydolności nerek (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. lub chorzy wymagający hemodializy), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie chorych. Dane dotyczące chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR od 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.) są ograniczone; na podstawie badań farmakokinetycznych zaleca się zmniejszenie dawki do 25 mg w tej grupie chorych. Nie zaleca się stosowania produktu Betmiga<sup>®</sup> u chorych z ciężką niewydolnością nerek (GFR od 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu Betmiga<sup>®</sup> u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie chorych. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Betmiga<sup>®</sup> u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A.

#### Nadciśnienie tętnicze

Mirabegron może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi. Należy zmierzyć ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania mirabegronu i monitorować je okresowo w trakcie leczenia produktem leczniczym Betmiga<sup>®</sup>, szczególnie u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Istnieją ograniczone dane dotyczące chorych z nadciśnieniem 2. stopnia (ciśnienie skurczowe ≥160 mmHg i (lub) ciśnienie rozkurczowe ≥100 mmHg).

#### Chorzy z wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Betmiga<sup>®</sup>, w dawkach terapeutycznych, nie powodował znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT. Jednakże, ze względu na to, że chorzy z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub chorzy przyjmujący produkty lecznicze o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT nie byli włączeni do tych badań, działanie mirabegronu u tych chorych nie jest znane. Należy zachować ostrożność stosując mirabegronu u tych chorych.

---

Chorzy ze zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego i chorzy przyjmujący leki antymuskarynowe w leczeniu OAB

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u chorych przyjmujących mirabegron, w grupie chorych ze zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego (ang. *Bladder Outlet Obstruction*, BOO) i u chorych przyjmujących leki antymuskarynowe w leczeniu OAB, zgłaszano zatrzymanie moczu. Kontrolowane badanie kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzone u chorych z BOO nie wykazało zwiększenia występowania zatrzymania moczu u chorych przyjmujących produkt leczniczy Betmiga<sup>®</sup>. Tym niemniej, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Betmiga<sup>®</sup> u chorych z istotnym klinicznie BOO. Należy również zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Betmiga<sup>®</sup> u chorych przyjmujących leki antymuskarynowe w leczeniu OAB.

---

### **6.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w trakcie stosowania mirabegronu w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo.

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Betmiga<sup>®</sup> oceniano u 8433 chorych z OAB, z których 5648 otrzymało co najmniej jedną dawkę mirabegronu w ramach programu klinicznego II/III fazy, a 622 chorych otrzymywało produkt leczniczy Betmiga<sup>®</sup> przez najmniej 1 rok (365 dni). W trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, 88% chorych ukończyło leczenie produktem leczniczym Betmiga<sup>®</sup>, a 4% chorych przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane. Większość działań niepożądanych wykazywało nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez chorych, którym podawano produkt leczniczy Betmiga<sup>®</sup> w dawce 50 mg, w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, były tachykardia i zakażenia układu moczowego. Tachykardia występowała z częstością 1,2 % u chorych otrzymujących produkt leczniczy Betmiga<sup>®</sup> w dawce 50 mg. Tachykardia prowadziła do zaprzestania leczenia u 0,1% chorych otrzymujących produkt leczniczy Betmiga<sup>®</sup> w dawce 50 mg. Zakażenia układu moczowego występowały z częstością 2,9% u chorych otrzymujących produkt leczniczy Betmiga<sup>®</sup> w dawce 50 mg. Zakażenia układu moczowego nie prowadziły do zaprzestania leczenia u żadnego z chorych otrzymujących produkt leczniczy Betmiga<sup>®</sup> w dawce 50 mg. Ciężkie działania niepożądane obejmowały migotanie przedsionków (0,2%).

Działania niepożądane obserwowane w trakcie trwającego rok (długotrwałego) badania klinicznego kontrolowanego substancją czynną (antagonista receptorów muskarynowych)



były podobnego rodzaju i o podobnym nasileniu, jak działania niepożądane zgłaszane w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo.

**Tabela 100.**  
**Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych mirebegronem**

	Interwencja	
	Objawy niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego	Często
	Zakażenie pochwy Zapalenie pęcherza moczowego	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność*	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia oka	Obrzęk powiek	Rzadko
Zaburzenia serca	Tachykardia	Często
	Kołatanie serca Migotanie przedsionków	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Przełom nadciśnieniowy*	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności* Zaparcia* Biegunka*	Często
	Niestrawność Zapalenie żołądka	Niezbyt często
	Obrzęk warg	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka Wysypka Wysypka plamista Wysypka grudkowa Świąd	Niezbyt często
	Alergiczne zapalenie naczyń Plamica Obrzęk naczynioruchowy*	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk stawów	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Świąd pochwy i sromu	Niezbyt często

	Interwencja	
	Objawy niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	Wzrost ciśnienia tętniczego Wzrost GGT Wzrost AspAT Wzrost AlAT	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu*	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy* Zawroty głowy*	Często

\* obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

## 6.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA w 2018 roku

W dokumencie wydanym dla mirabegronu przez FDA, zaktualizowanym w kwietniu 2018 roku<sup>18</sup>, wskazano następujące ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem analizowanej interwencji:

- 1) MIR w monoterapii lub w skojarzeniu z SOL w dawce 5 mg może powodować wzrost ciśnienia krwi. Niezbędne jest dokonywanie okresowych pomiarów ciśnienia krwi, szczególnie u chorych ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym. MIR nie jest rekomendowany do stosowania u chorych z niekontrolowanym, ciężkim nadciśnieniem tętniczym;
- 2) stosowanie u chorych z zatrzymaniem moczu u chorych z niedrożnością pęcherza moczowego oraz u chorych z OAB stosujących antagonistów leków muskarynowych: ze względu na ryzyko wystąpienia zatrzymania moczu MIR należy stosować w tych grupach chorych z zachowaniem ostrożności;
- 3) w czasie stosowania MIR obserwowano wystąpienie obrzęku naczynioruchowego twarzy, warg, języka i / lub krtani;
- 4) stosowanie u chorych przyjmujących leki metabolizowane przez CYP2D6: MIR jest umiarkowanym inhibitorem CYP2D6, w związku z czym rekomendowane jest odpowiednie monitorowanie terapii MIR oraz niezbędne może być dostosowanie dawki leku.

<sup>18</sup> Dane zawarte na stronie FDA z 27.04.2018 roku, w dokumencie opisanym jako Supplement nr 11 zostały uwzględnione w dokumencie FDA 2018

W dokumencie FDA z 2018 roku zamieszczono informację, że najczęściej występujące działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, związane ze stosowaniem mirabegronu obejmują nudności, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, biegunkę, zaparcia, zawroty głowy oraz tachykardię.

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

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

W jednym z analizowanych w dokumencie badań odnotowano wystąpienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem MIR 50 mg takich jak: zaparcia (0,9%), ból głowy (0,6%), zawroty głowy (0,5%), nadciśnienie tętnicze (0,5%), suchość oczu (0,4%), nudności (0,4%), niewyraźne widzenie (0,4%) oraz zakażenia układu moczowego (0,4%). Ciężkie działania niepożądane odnotowane u co najmniej 2 chorych obejmowały epizody mózgowo-naczyniowe (0,4%) oraz zapalenia kości i stawów (0,2%). Nowotwór jako ciężkie działanie niepożądane wystąpił u 0,1% chorych. Odnotowano również początkowy 10-krotny wzrost stężenia ALT/AST w surowicy u 0,3% chorych stosujących MIR 50 mg, który w trakcie stosowania leku powrócił do wartości wyjściowych.

### **Działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu**

Podczas stosowania analizowanej interwencji po wprowadzeniu jej do obrotu stwierdzono występowanie następujących działań niepożądanych:

- Zaburzenia sercowo-naczyniowe: migotanie przedsionków;
- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, zaparcia, biegunka;
- Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, ból głowy;
- Skóra i tkanki podskórne: obrzęk naczynioruchowy twarzy, warg, języka i krtani, z lub bez objawów ze strony układu oddechowego, świąd;
- Zaburzenia układu moczowego: zatrzymanie moczu.

---

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia dezorientacji, halucynacji, bezsenności i niepokoju. Większość z osób, u których je odnotowano miała schorzenia współistniejące lub stosowała inne leki, które mogą powodować zmieszanie, halucynacje, bezsenność i lęk. Związek przyczynowy między stosowaniem MIR a tymi zaburzeniami nie został ustalony.

### **Kobiety w okresie ciąży**

Stosowanie MIR podczas ciąży może być warunkowo dozwolone jeżeli potencjalne korzyści dla chorej i dla płodu przewyższają ryzyko stosowania leku. Nie są jednak dostępne odpowiednie badania dotyczące bezpieczeństwa MIR u kobiet w ciąży. W przypadku kobiet ciężarnych, planujących ciążę, lub które zajądą w ciążę w trakcie stosowania MIR zaleca się skonsultowanie dalszego stosowania leku z lekarzem.

### **Kobiety w okresie laktacji**

Nie zidentyfikowano badań, które informowałyby o obecności MIR w mleku kobiety karmiącej oraz o wpływie leku na dziecko karmione piersią matki przyjmującej MIR. Należy rozważyć korzyści rozwojowe i zdrowotne wynikające z karmienia piersią, a także kliniczne zapotrzebowanie matki na MIR i wszelkie potencjalne niekorzystne skutki dla dziecka karmionego piersią. Zaleca się skonsultowanie z lekarzem najlepszego sposobu karmienia dziecka podczas stosowania MIR.

### **Zaburzenia czynności wątroby i zaburzenia czynności nerek**

Nie zaleca się stosowania MIR u chorych w krańcowym stadium niewydolności nerek oraz z ciężką niewydolnością wątroby z powodu braku badań dotyczących bezpieczeństwa leku w tych grupach chorych.

Zaleca się nieprzekraczanie dawki 25 mg MIR u chorych w ciężkim stadium niewydolności nerek oraz z umiarkowaną niewydolnością czynności wątroby. Łagodne lub umiarkowane stadium niewydolności nerek oraz łagodna niewydolność wątroby nie wymaga regulowania przyjmowania MIR przez chorych.

---

### 6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W bazie *ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do kwietnia 2018 roku. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Tabela 101.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u dorosłych chorych leczonych mirabegnonem (Betmiga®)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków w grupie wiekowej 18-64 lat	Liczba przypadków w grupie wiekowej 65-85 lat	Liczba przypadków w grupie wiekowej powyżej 85 r.ż.	Skumulowana liczba przypadków dla dorosłych chorych	Liczba przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	18	41	7	66	22
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	6	1	1	8	4
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2	6	1	9	1
Zaburzenia układu immunologicznego	9	5	1	15	3
Zaburzenia endokrynologiczne	0	1	0	1	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6	10	6	22	7
Zaburzenia psychiczne	24	36	9	69	16
Zaburzenia układu nerwowego	64	106	15	185	52
Zaburzenia w obrębie oka	20	35	2	57	19
Zaburzenia ucha i błędnika	6	7	1	14	4
Zaburzenia serca	83	149	21	253	97
Zaburzenia naczyniowe	45	89	4	138	39

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków w grupie wiekowej 18-64 lat	Liczba przypadków w grupie wiekowej 65-85 lat	Liczba przypadków w grupie wiekowej powyżej 85 r.ż.	Skumulowana liczba przypadków dla dorosłych chorych	Liczba przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	27	29	1	57	11
Zaburzenia żołądka i jelit	63	105	7	175	57
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5	10	1	16	3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	56	88	5	149	36
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	25	43	2	70	11
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	34	84	12	130	76
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0	0	0	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	10	14	1	25	7
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0	0	0	0	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	75	125	22	222	86
Badania diagnostyczne	51	98	12	161	70
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	27	48	7	82	30
Uwarunkowania społeczne	0	1	0	1	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	2	1	0	3	1
Problemy dotyczące produktu	1	1	2	4	3

Łącznie odnotowano 2 588 przypadków zdarzeń niepożądanych u 1 437 chorych. 1 932 przypadki dotyczyły dorosłych chorych (1 023 dorosłych) oraz 656 przypadków u 417 chorych w nieokreślonej grupie wiekowej. Najczęściej występującymi zdarzeniami u dorosłych oraz w nieokreślonej grupie wiekowej były zaburzenia serca (253 przypadki u dorosłych oraz 97 w nieokreślonej grupie wiekowej), zaburzenia ogólne i stany w miejscu

podania (222 przypadki u dorosłych oraz 86 w nieokreślonej grupie wiekowej), zaburzenia układu nerwowego (185 przypadków u dorosłych oraz 52 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej), zaburzenia żołądka i jelit (175 przypadków u dorosłych oraz 57 w nieokreślonej grupie wiekowej) oraz w badaniach diagnostycznych (161 przypadków u dorosłych oraz 70 w nieokreślonej grupie wiekowej).

Najczęściej raportowano występowanie zawyżonego ciśnienia krwi (93 przypadki u dorosłych oraz 32 w nieokreślonej grupie wiekowej), nadciśnienia tętniczego (91 przypadków wśród dorosłych chorych i 22 w nieokreślonej grupie wiekowej), palpację serca (78 przypadków wśród dorosłych i 19 w nieokreślonej grupie wiekowej), tachykardię (62 przypadki wśród dorosłych i 34 w nieokreślonej grupie wiekowej), migotanie przedsionków (75 przypadków wśród dorosłych i 20 w nieokreślonej grupie wiekowej), retencję moczu (64 przypadki wśród dorosłych i 36 w nieokreślonej grupie wiekowej), ból głowy (55 przypadków wśród dorosłych i 14 w nieokreślonej grupie wiekowej) oraz zawroty głowy (51 przypadków wśród dorosłych i 15 w nieokreślonej grupie wiekowej).

## **6.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA 2017**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla mirabegronu została wykonana na podstawie raportu oceniającego produkt leczniczy Betmiga® sporządzony przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) z 2017 r.

Do analizy włączono łącznie 8 badań dotyczących dodatkowego bezpieczeństwa stosowania mirabegronu u chorych z objawami pęcherza nadreaktywnego takich jak nietrzymanie moczu, parcie naglące oraz częstomocz:

- ⊗ 2 badania uzupełniające fazy IIb (178-CL-045 and 178-CL-044) trwające 12 tygodni;
- ⊗ 3 badania główne fazy III (178-CL-046, 178-CL-047 and 178-CL-074) trwające 12 tygodni;
- ⊗ 1 badanie uzupełniające fazy III (178-CL-048) trwające 2 tygodnie;
- ⊗ 1 długoterminowe badanie z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie fazy III dotyczące bezpieczeństwa (178-CL-049) trwające 12 miesięcy;
- ⊗ 1 długoterminowe badanie bezpieczeństwa fazy III (178-CL-051) trwające 12 miesięcy.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia wśród chorych leczonych mirabegronem były zapalenie jamy nosowo-gardłowej (7,4%), nadciśnienie (5,2%) oraz podwyższony poziom glukozy we krwi (5,7%). Rzadziej zgłaszane zdarzenia niepożądane stanowią nieprawidłowy osad moczu (3,5%), podniesiony poziom kinazy kreatynowej (3,3%), bóle głowy (3,1%), podniesiony poziom GGT (3,0%), zaparcia (2,1%), obecność białka w moczu (2,1%) oraz infekcje dróg moczowych (2,0%).

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o łagodnym nasileniu w grupie leczonej mirabegronem stanowiły 36,9%, zdarzenia o umiarkowanym nasileniu stanowiły 18,0%, a zdarzenia o ciężkim nasileniu 4,3%.

Najczęściej zgłaszane przez chorych zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu to bóle głowy (0,2%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (0,2%) oraz arytmia nadkomorowa (0,2%). 38 (0,6%) z 5863 chorych zgłosiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane o nieznanym nasileniu, które odnotowano jako ciężkie ze względu na klinicznie istotne zmiany w EKG u tych chorych lub ze względu na to, że były one powiązane z wynikami badań laboratoryjnych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano co najmniej raz u 77 (1,7%) z 4414 chorych leczonych mirabegronem. Wśród nich najczęściej zgłaszane zdarzenia dotyczyły:

- ⊕ migotania przedsionków (u 5 (0,1%) z 4414 chorych);
- ⊕ bólu w klatce piersiowej (u 4 (0,1%) z 4414 chorych);
- ⊕ zapalenia płuc (u 4 (0,1%) z 4414 chorych).

Nie odnotowano znacznych różnic w ilości zgłaszanych ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy wszystkimi grupami (MIR 1,7%. TOL 1,7%, PLC 1,8%), jak również między grupami leczonych różnymi dawkami MIR. Z kolei w badaniach długoterminowych odnotowano więcej przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi grupami (MIR 5,7% vs TOL 5,4%).

W trakcie badania klinicznego zgłoszono 34 możliwe reakcje nadwrażliwości u chorych przyjmujących MIR (23 w badaniach krótkoterminowych i 11 podczas długoterminowych badań). Biorąc pod uwagę, że częstość występowania tych reakcji była 2-3 razy większa po zastosowaniu MIR w dawce  $\geq 100$  mg niż w przypadku tolterodyny lub placebo, nie można wykluczyć potencjalnego związku z zastosowanym lekiem.



---

W badaniach odnotowano łącznie 11 zgonów, w tym 2 zgony w trwającym wciąż badaniu 178-CL-090 (1 zgon w okresie zaślepienia i 1 zgon przed randomizacją). W zakończonych badaniach odnotowano 9 zgonów:

- ⊗ u 5 chorych leczonych MIR (u 2 chorych prawdopodobnie z powodu stosowanego leku, u kolejnych 2 z powodu raka pęcherza moczowego oraz niewydolności serca);
- ⊗ u 1 chorego otrzymującego PLC;
- ⊗ oraz u 3 chorych leczonych tolterodyną.

## **6.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu URPLWMIpB z 2015 roku**

1 września 2015 r. firma Astellas wydała dokument dotyczących stosowania produktu leczniczego Betmiga<sup>®</sup> zawierającego substancję czynną mirabegron i ryzyka związanego z podwyższeniem ciśnienia krwi po jego zastosowaniu. Zalecenia te zostały stworzone w porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Obecnie mirabegron stosowany jest w objawowym leczeniu parcia naglącego, częstomoczu lub naglącego nietrzymania moczu u dorosłych chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego. Wystąpienie podwyższonego ciśnienia krwi podczas leczenia mirabegronem jest już znanym czynnikiem ryzyka, o którym informuje producent.

Na podstawie przeglądu łącznych danych dotyczących związku stosowania mirabegronu i podwyższonego ciśnienia krwi dokonanego przez EMA, w nowych zaleceniach firma Astellas zwraca uwagę na następujące 3 kwestie dotyczące stosowania produktu leczniczego Betmiga<sup>®</sup>:

- ⊗ występowanie ciężkich przypadków nadciśnienia tętniczego i podwyższenia ciśnienia krwi;
- ⊗ przeciwwskazanie do stosowania mirabegronu;
- ⊗ konieczność wykonania pomiaru ciśnienia krwi i regularnego monitorowania w trakcie leczenia, w szczególności u chorych z nadciśnieniem.

W związku z odnotowaniem przypadków wystąpienia nadciśnienia tętniczego i podwyższenia ciśnienia krwi, jak również wystąpienia przełomu nadciśnieniowego oraz incydentów

---

naczyniowo-mózgowych i sercowych po zastosowaniu mirabegronu (aczkolwiek dla niektórych przypadków dostępne są ograniczone informacje na temat ewentualnych innych czynników współistniejących), stwierdzono, że stosowanie produktu leczniczego Betmiga® nie jest wskazane u chorych z ciężkim, niekontrolowanym nadciśnieniem krwi definiowanym jako ciśnienie skurczowe  $\geq 180$  mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe  $\geq 110$  mm Hg. Zaleca się również zmierzenie ciśnienia krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz jego regularne monitorowanie (szczególnie u chorych z nadciśnieniem tętniczym).

W dokumencie podkreślono istotność zgłaszania działań niepożądanych zgodnie z krajowym systemem zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

## 7. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ w większości włączonych do analizy publikacji wyniki dotyczące skuteczności nie były analizowane w podgrupach wyodrębnionych ze względu na linię leczenia, w związku z czym analiza skuteczności mirabegronu względem placebo jest ograniczona do tych punktów końcowych, dla których dostępne były dane dla chorych poddanych II linii farmakoterapii;
- ⊕ w badaniach włączonych do analizy nie przedstawiono szczegółowych danych na temat odsetków chorych, u których wcześniej stosowano dokładnie co najmniej 2 leki antymuskarynowe (autorzy badań wskazują najczęściej na odsetek chorych uprzednio leczonych tą grupą leków, bądź odsetek chorych leczonych co najmniej jednym lekiem antymuskarynowymi);
- ⊕ część wyników przedstawiono wyłącznie na podstawie publikacji zawierających wyniki 3 badań randomizowanych;
- ⊕ w badaniu *Yamaguchi 2015* uczestniczyło około 60% chorych, u których stwierdzono nagłaçe nietrzymanie moczu. Pozostali chorzy mieli mieszane nietrzymanie moczu (ok. 30%) lub nie stwierdzano u nich na początku udziału w badaniu nietrzymania moczu (ok. 10%);

- ⊗ w badaniu retrospektywnym *Chen 2017* oraz badaniu prospektywnym *Duckett 2016* nie przedstawiono danych na temat dawkowania mirabegronu. Opis badań nie wskazuje natomiast na znaczące odchylenia w tym zakresie, dlatego też przyjęto, że chorzy przyjmowali dawkę MIR zgodną z zalecaną w ChPL Betmiga<sup>®</sup>;
- ⊗ w badaniu *Duckett 2016* populację docelową stanowiło 70% chorych, natomiast wyniki przedstawiono dla wszystkich chorych łącznie;
- ⊗ w badaniu *Pindoria 2015* wzięli udział chorzy bez ograniczeń wiekowych - najmłodszy uczestnik badania miał 8 lat), przy czym średni wiek uczestników badania wyniósł 56,9 lat (SD: 16,3);
- ⊗ znaczna część wyników z publikacji *Weber 2018* była odczytywana z wykresów oraz dla części z nich niezbędne było obliczenie SD z odczytanego 95%CI.

## 8. Podsumowanie i wnioski końcowe

### 8.1. Podsumowanie oceny skuteczności

#### Badania randomizowane (MIR vs PLC)

Ocenę skuteczności mirabegronu względem placebo przeprowadzono na podstawie badania *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013b*), badania *SYNERGY* (publikacja *Robinson 2017*) oraz zbiorczych wyników z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*).

Na podstawie zgromadzonych danych wykazano, iż terapia mirabegronem jest związana ze znamienne statystycznie wyższą poprawą jakości życia ocenianą na podstawie skali OAB-q oraz skali TS-VAS niż stosowanie placebo.

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

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



## Badania obserwacyjne

Wyniki badań obserwacyjnych świadczą o korzystnych wynikach uzyskiwanych przez chorych poddanych terapii mirabegronem. Wykazano bowiem, iż u kobiet niezależnie od masy ciała (prawidłowa/nadwaga/otyłość) odnotowano w czasie 12 tygodni znamienne statystycznie w stosunku do wartości początkowych poprawę jakości życia mierzoną za pomocą skalach OABq-SF, PPIUS oraz VAS-UB. Wyniki wskazujące na istotnie statystycznie wyższą poprawę jakości życia uzyskano również w czasie 52 tygodni w stosunku do całkowitej zmiany wyniku w skali ICIQ-FLUTS oraz oceny jakości życia w skali PFDI.

Odpowiedź na leczenie analizowano w czasie 52 tygodni na podstawie skali PGI-I oraz w czasie 12 tygodni na podstawie skali GRA. Wyniki uzyskane w skali PGI-I wskazują, że dużą lub bardzo dużą poprawę w zakresie objawów choroby odnotowano u około 62% chorych, podczas gdy brak poprawy lub pogorszenie stwierdzono u około 16% chorych, przy czym u żadnego chorego nie odnotowano znacznego pogorszenia. Z kolei na podstawie analizy wyników w skali GRA wykazano brak znamiennej statystycznie zależności pomiędzy powodzeniem terapii mirabegronem a uprzednią terapią lekami antymuskarynowymi.

Wykazano również, że w czasie 12 tygodni mirabegron wpływa na istotną statystycznie redukcję liczby mikcji w ciągu doby, liczby epizodów parcia naglącego w ciągu doby oraz liczby epizodów nocnego oddawania moczu w ciągu doby względem wartości początkowych.

## 8.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

### Badania randomizowane (MIR vs PLC)

Bezpieczeństwo mirabegronu względem placebo porównano na podstawie wyników 10 randomizowanych badań pierwotnych. Wyniki 9 z nich dotyczyły okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni, a jedno (badanie *Kosilov 2015*) zawierało wyniki dotyczące okresu obserwacji wynoszącego 6 tygodni. Dodatkowo w analizie wykorzystano skumulowane wyniki z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* oraz publikację *Wagg 2014* zawierającą wyniki w podgrupach chorych w wieku co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat.

Uzyskane wyniki wskazują, że w odniesieniu do częstości występowania znaczącej większości działań i zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w ramach badań, profil bezpieczeństwa MIR i PLC jest porównywalny. Wykazano znamienne statystycznie, niższą

częstość występowania bloku AV I stopnia w grupie chorych poddanych terapii MIR w porównaniu z grupą PLC. Istotnie statystycznie różnice na korzyść placebo wykazano jedynie w odniesieniu do częstości występowania zapalenia nosogardzieli (wynik MA 4 badań), zaburzeń serca ogółem (na podstawie jednego badania), ciężkich zdarzeń niepożądanych (na podstawie jednego z 9 badań), zakażeń dróg moczowych (na podstawie jednego z 5 badań), zmiany rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze przed i po południu (na podstawie jednego badania) oraz zmiany skurczowego ciśnienia tętniczego (na podstawie jednego badania), zmiany tętna (wynik MA z 2 badań).

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

### **8.2.1. Badania eksperymentalne, jednoramienne**

Na podstawie badania eksperymentalnego, jednoramiennego *Yamaguchi 2015b* można wnioskować o korzystnym profilu bezpieczeństwa MIR w czasie 52 tygodni. Wykazano, że zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u ok. 91% chorych, przy czym istotne jest, że ciężkie zdarzenia wystąpiły tylko u niespełna 3% chorych. Z kolei działania niepożądane ogółem odnotowano u 34% chorych, z których u żadnego nie było to ciężkie działanie niepożądane. Najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądany były zaparcia (ok. 6% chorych).

### **8.2.2. Badania obserwacyjne**

Częstość występowania zgonów w czasie 52 tygodni terapii mirabegronem wynosiła poniżej 1% a żaden z odnotowanych zgonów nie był związany ze stosowaniem leku.

W czasie 12 tygodni działania niepożądane odnotowano u ok. 6% chorych a ciężkie działania niepożądane wystąpiły u poniżej 1% chorych. Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 65 tygodni była zbliżona do wyników uzyskanych dla 12 tygodni i również wyniosła ok. 6%. Wyniki uzyskane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie

wskazują, że działania niepożądane odnotowano u 21% chorych a ciężkie działania niepożądane u niespełna 2% chorych. Wyniki te uzyskano na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych na bardzo dużych próbach oraz w długich okresach obserwacji (odpowiednio dla N=9 795 w czasie 12 tygodni, dla N=848 w czasie 52 tygodni oraz dla N=1 139 w czasie 65 tygodni).

Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych wynosiła znacznie poniżej 1% w czasie 12 tygodni oraz poniżej 1,5% w czasie 52 tygodni. Wykazano istotną statystycznie redukcję objętości zalegającego moczu w pęcherzu w czasie 12 tygodni.

Zdarzenie niepożądane ogółem odnotowano w zależności od badania u ok. 2,5% do 4% chorych w czasie 12 tygodni do ok. 43% w czasie 52 tygodni. Nie wykazano wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w czasie 12 tygodni a poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z częstością nie wyższą niż 2%. Jedynym zdarzeniem, które wystąpiło z częstością nieznacznie wyższą było nadciśnienie tętnicze, które odnotowano u 2,1% chorych. Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 52 tygodni stwierdzono u 7,5% chorych.

Wyniki te mogą wskazywać, że w praktyce klinicznej ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych może być znacznie niższe niż sugerują wyniki badań randomizowanych.

### **8.2.3. Badania dodatkowe**

Bezpieczeństwo mirabegronu w długim okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie zostało ocenione na podstawie badania randomizowanego *TAURUS* (publikacje *Chapple 2013a*, *Nitti 2014*, *Raport STA 2013* oraz *Wagg 2014*).

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA [14].

Podczas badania *TAURUS* raportowano działania niepożądane ogółem u 213 (26,2%) chorych a zdarzenia niepożądane u 485 (59,7%) chorych, w ramach których najczęściej zgłaszano zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Ponadto ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 42 (5,2%) chorych natomiast zgon stwierdzono w 3 przypadkach (0,4%).

Wśród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania najczęściej odnotowywanymi były: nadciśnienie u 11,0% chorych, nadwrażliwość u 5,5% oraz arytmia serca u 3,9%.

W ramach badania *TAURUS* raportowano również zaburzenia naczyniowe, gdzie w grupie MIR obserwowano niewielkie zmiany tętna w pomiarach przed i po południu oraz zmiany ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego) w pomiarach przed i po południu. Wartość QTc wynoszącą powyżej 450 ms uzyskano u 4,9% chorych, natomiast wartość QTc powyżej 500 ms jedynie u 0,3% chorych. Wzrost wartości QTc o co najmniej 30 ms, który stwierdzono u 12,6% chorych, przy czym wzrost o co najmniej 60 ms nastąpił tylko u 0,4% chorych.

Analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w podgrupach chorych w wieku co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat wykazała, że w ujęciu ogólnym występowały one ze zwiększoną względem wyników dla populacji ogółem częstością. Należy jednocześnie podkreślić, że prawdopodobnie jest to związane bezpośrednio z wiekiem chorych. Wskazywać na to może również fakt, iż spośród wszystkich zaburzeń najczęściej raportowano nadciśnienie oraz zakażenia dróg moczowych.

### **8.3. Podsumowanie uzupełniającej oceny bezpieczeństwa**

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Betmiga<sup>®</sup>*, dokument FDA z 2018, zgłoszeń z bazy ADRReports, dokumentu EMA 2017 oraz komunikatu opublikowanego przez URPLWMIpB w 2015 roku oraz PSUR/PBRER wykazała, że mirabegron charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Zdarzenia, które odnotowywano najczęściej występowały stosunkowo rzadko, a wystąpienie zdarzeń sklasyfikowane jako ciężkie stwierdzano bardzo rzadko. W dokumentach tych wskazano, że najczęściej odnotowywane jest występowanie zakażeń układu moczowego i dolnych dróg oddechowych, nudności, ból głowy i brzucha, nadciśnienie tętnicze, biegunkę, zaparcia, zawroty głowy oraz tachykardię.

### **8.4. Wnioski końcowe**

Wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa mirabegronu względem placebo. Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji dorosłych chorych z objawami OAB, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, natomiast ocena bezpieczeństwa – na podstawie wyników niezależnie od linii leczenia. Przyjęto podejście konserwatywne dla



---

pełniejszej oceny profilu bezpieczeństwa uznając, że linia leczenia nie wpływa znacząco na częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.

Na podstawie przeprowadzonych analiz można wnioskować o udowodnionej skuteczności mirabegronu w populacji chorych z objawami OAB oraz o korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że mirabegron stanowi wartościową opcję terapeutyczną dla tych chorych, u których terapia lekami antymuskarynowymi nie powiodła się bądź była związana z nieakceptowalnym przez chorych profilem bezpieczeństwa.

---

---

## 9. Dyskusja

Wyniki analiz przeprowadzonych na potrzeby niniejszego opracowania potwierdzają skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania MIR.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę wysoką, ponieważ są to punkty końcowe odnoszące się do jakości życia, nasilenia kluczowych objawów OAB oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Z kolei waga wszystkich punktów końcowych analizowanych w ramach oceny bezpieczeństwa, które jednocześnie są również istotne klinicznie, została określona jako krytyczna, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku. Wyjściowo jakość wszystkich badań oceniono jako wysoką, gdyż nie odnotowano istotnych ograniczeń, szczególnie w zakresie metodyki badań, z których pochodziły wyniki.

Jakość wyników uzyskanych na podstawie badań randomizowanych obniżano do średniej w przypadku wyników skumulowanych, w odniesieniu do których nie była możliwa obiektywna ocena homogeniczności badań wykorzystanych do przeprowadzenia kalkulacji, jak również w przypadku wyników metaanaliz przeprowadzonych w ramach niniejszego opracowania, dla których wynik był heterogeniczny, a przyczyną nie stanowił brak homogeniczności badań. Jako średnią oceniono również jakość wyników dotyczących bezpieczeństwa analizowanych w czasie 52 tygodni na podstawie badania *TAURUS*. Przyczyną obniżenia oceny w tym przypadku był brak możliwości przedstawienia wyników dla porównania względem grupy kontrolnej.

Jakość danych pochodzących z badania eksperymentalnego, jednoramiennego ze względu na metodykę oraz możliwość wykorzystania jedynie wyników dotyczących bezpieczeństwa, które zostały w tym badaniu przedstawione łącznie dla wszystkich grup biorących udział w badaniu oceniono jako niską.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych, jak również stosunkowo wysokiej jakości badaniach obserwacyjnych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

---

Wiarygodność zewnętrzna niniejszej analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno badania eksperymentalne z grupą kontrolną, badanie eksperymentalne, jednoramienne, jak i badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. We wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy z objawami OAB przy czym nie we wszystkich włączonych do analizy badaniach przedstawiono wyniki w podgrupie chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi, w związku z czym część tych badań wykorzystano wyłącznie w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa mirabegronu.

Należy pamiętać, że o ile wyniki dotyczące oceny skuteczności przedstawiono dla populacji docelowej, o tyle wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiano bez względu na linię leczenia. Mimo to, analizowana na podstawie tych badań populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Należy podkreślić, że we włączonych badaniach klinicznych nie przedstawiono szczegółowych danych na temat odsetków chorych, którzy byli uprzednio leczeni co najmniej dwoma lekami antymuskarynowymi. Autorzy badań najczęściej wskazują na odsetek chorych uprzednio leczonych tą grupą leków, bądź odsetek chorych leczonych co najmniej 1 lekiem z tej grupy. W opinii analityków zaistniała sytuacja nie wpływa znacząco na uzyskane wnioski z niniejszej analizy. Uzasadnienie dla takiego stanowiska mogą stanowić wyniki badania *Chen 2017*, w których nie odnotowano istnienia zależności powodzenia terapii mirabegronem od uprzedniej terapii lekami antymuskarynowymi.

Wyniki skuteczności dla populacji chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi przedstawiano w sytuacji, kiedy autorzy badania określali odsetek chorych poddanych uprzednio takiej terapii na co najmniej 70%. W badaniach takich uczestniczyli wprawdzie chorzy niezawierający się w populacji docelowej, jednak ich liczba nie powinna znacząco zaburzyć przedstawionego wnioskowania. Korzyść z przedstawienia takich danych z pełną świadomością ograniczeń jest obiektywnie wyższa niż ich pominięcie.

W dwóch spośród włączonych do analizy badań (*Chen 2017* oraz *Duckett 2016*) autorzy nie przedstawili danych na temat dawkowania mirabegronu. Założono jednak, że z racji braku przesłanek świadczących o zastosowaniu niestandardowego dawkowania analizowanej interwencji, badania te będą traktowane jako badania dotyczące dawkowania mirabegronu zgodnego z zalecanym w ChPL Betmiga®.

W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano badania obserwacyjne, na podstawie których dokonano zarówno oceny skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa. Wnioski

---

sformułowane na podstawie wyników analizy badań eksperymentalnych pokrywają się z tymi, które opracowano w wyniku analizy danych pochodzących z badań obserwacyjnych.

Poszukiwano informacji na temat istotności klinicznej zmian wyników dla punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie. Dla części punktów końcowych zidentyfikowano dane na ten temat, jednak ze względu na różnice w odniesieniu do charakterystyki populacji oraz pod względem okresów obserwacji, wnioskowanie w oparciu o odnalezione publikacje było utrudnione bądź niemożliwe.

Z kolei wnioskowanie na temat siły zastosowanej interwencji nie było możliwe, ponieważ wnioskowanie takie przeprowadza się zasadniczo na podstawie parametru NNT, a ten z kolei oblicza się wyłącznie w odniesieniu do wyników, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami. W ramach analizy skuteczności nie były oceniane dychotomiczne punkty końcowe, dla których w przypadku uzyskania znamiennej statystycznie różnicy byłoby możliwe obliczenie tego parametru.

Dla kluczowych parametrów dotyczących nasilenia objawów OAB ocena istotności klinicznej wyników nie była możliwa. Zidentyfikowano natomiast dane o minimalnej klinicznie istotnej różnicy w odniesieniu do oceny jakości życia na podstawie skali OAB-q. Uzyskane w skali OAB-q wyniki nie są klinicznie istotne, jednak należy zaznaczyć, że zarówno dla oceny jakości życia, jak i dla pozostałych analizowanych w skuteczności punktów końcowych wykazano numeryczną, a dla większości również statystyczną przewagę mirabegronu względem placebo.

W wyniku I etapu przeglądu systematycznego dotyczącego opracowań wtórnych odnaleziono łącznie 15 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych można wnioskować o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa mirabegronu. Jednak ze względu na fakt, iż odbiegają one metodycznie od *Wytycznych AOTMiT* oraz *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu wyszukiwania. Wnioski uzyskane na podstawie niniejszego raportu są spójne z tymi, jakie zostały przedstawione we wskazanych przeglądach systematycznych odnalezionych w I etapie wyszukiwania. Należy jednak zauważyć, że nawet do przeglądów systematycznych opublikowanych w ostatnich 2 latach nie włączono wszystkich opublikowanych obecnie badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Istotnym jest również, iż dotyczyły one zastosowania mirabegronu

---

---

zarówno u chorych w I, jak i II linii leczenia, w związku z czym wnioskowanie w nich przedstawione nie odpowiada w pełni populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego opracowania. Istotnym jest fakt, że do większości przeglądów systematycznych włączono badanie *TAURUS*, co dodatkowo uzasadnia uwzględnienie tego badania w ramach niniejszej analizy.

Dokonano również przeglądu zakończonych (nieopublikowanych), trwających i planowanych badań klinicznych. Wśród zidentyfikowanych badań 3 badania znajdują się obecnie w fazie rekrutacji chorych, 3 badania zostały zakończone, jednak nie zostały opublikowane, 1 badanie opisane zostało jako badanie o nieznanym statusie (data jego zakończenia minęła, a status badania nie został zaktualizowany od ponad 2 lat) oraz 1 badanie było w fazie przed rozpoczęciem rekrutacji. Dane te świadczą o umiarkowanym ryzyku opublikowania w najbliższym czasie wyników badań, które mogłyby mieć wpływ na zmianę wniosków sformułowanych w ramach niniejszej analizy. Wynika to bezpośrednio z faktu, iż wnioskowanie zostało oparte na dużej liczbie badań randomizowanych wysokiej jakości z dużą liczbą uczestników.

Specyfika objawów związanych z zespołem pęcherza nadreaktywnego istotnie wpływa na obniżanie się jakości życia chorych, u których one występują. W niniejszej analizie wykazano, że stosowanie mirabegronu istotnie wpływa na poprawę wyników jakości życia.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie obserwacyjne *BELIEVE*, które spełniało kryteria włączenia wyłącznie do analizy bezpieczeństwa, jednak zawierało również wartościowe wyniki odnośnie jakości życia chorych. W badaniu uczestniczyło 862 chorych. Wykazano, że terapia mirabegronem przez 12 miesięcy wpływa pozytywnie na jakość życia chorych a w jej trakcie nie zidentyfikowano nowych, niespodziewanych zdarzeń niepożądanych. Wskazano również na wysoki wskaźnik pozostawiania chorych przy terapii mirabegronem.

Korzystne dla mirabegronu wyniki uzyskano zarówno w badaniach randomizowanych porównujących analizowaną interwencję z placebo, jak i w badaniach obserwacyjnych, których wyniki są spójne z tymi z badań randomizowanych. Jak wykazano w ramach niniejszej analizy poprawa jakości życia chorych wynika bezpośrednio z redukcji nasilenia objawów choroby oraz niskiej częstości występowania zdarzeń/działań niepożądanych charakterystycznych dla leków antymuskarynowych (co wynika przede wszystkim z odmiennego od leków antymuskarynowych mechanizmu działania mirabegronu).

---

## 10. Załączniki

### 10.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

**Tabela 102**

**Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla mirabegronu w populacji docelowej**

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Clinical Trial of Mirabegron for Overactive Bladder Symptoms in Patients With Parkinson Disease and Impaired Cognition	NCT02536976	Badanie w fazie rekrutacji chorych	HealthPartners Institute	RCT, otwarte (zastosowano poczwórne maskowanie)	Ocena wpływu MIR na zaostrzenie zaburzeń zdolności poznawczych, zaparc, hipotensji ortostatycznej, senności, uczucia suchości w ustach u chorych na chorobę Parkinsona z objawami OAB	Grudzień 2015	Grudzień 2018
A Phase 4, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Mirabegron in Older Adult Subjects With Overactive Bladder (OAB)	NCT02216214	Zakończone, nieopublikowane	Astellas Pharma Global Development, Inc.	RCT, DB, wieloośrodkowe	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji MIR w porównaniu z placebo w leczeniu osób starszych z objawami OAB.	14 października 2014	Grudzień 2017

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multicenter Prospective Study for Patient Perception of Treatment Satisfaction After Switching to Mirabegron in Patients With Overactive Bladder Who Were Unsatisfied With Efficacy of Antimuscarinic Therapy or Adverse Event.	NCT02468375	Zakończone, nieopublikowane	Samsung Medical Center	Eksperymentalne, jednoramienne, wielośrodkowe, prospektywne	Ocena satysfakcji z leczenia po przejściu z leków antymuskarynowych na MIR u chorych z OAB, u których terapia z zastosowaniem leków antymuskarynowych okazała się być nieskuteczna, bądź związana była z działaniami niepożądanymi.	Czerwiec 2015	Grudzień 2017
A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Comparison Clinical Study to Investigate the Efficacy and Safety of the $\beta$ 3 Adrenoceptor Agonist, Mirabegron With Overactive Bladder Symptoms in Men	NCT02361502	Nieznany, data zakończenia badania minęła, status nieaktualizowany od ponad 2 lat	Seoul National University Hospital	RCT, DB, wielośrodkowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa MIR u mężczyzn z OAB w Korei	Luty 2015	Styczeń 2016
Mirabegron for Treatment of Overactive Bladder Symptoms in Patients With Parkinson's Disease: a Double-blind, Randomized Placebo-controlled Trial	NCT03412513	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Seoul National University Hospital	RCT, DB	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa MIR u chorych na OAB z chorobą Parkinsona.	17 Lipca 2017	31 grudnia 2018

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Phase 4, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Mirabegron in Men With Overactive Bladder (OAB) Symptoms While Taking the Alpha Blocker Tamsulosin Hydrochloride for Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) Due to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)	NCT02757768	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Astellas Pharma Global Development, Inc.	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, dwuramienne, wielośrodkowe.	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji MIR w porównaniu z PLC u mężczyzn z objawami OAB podczas przyjmowania chlorowodoru tamsulozyny w celu leczenia objawów dolnych dróg moczowych (LUTS) z powodu łagodnej hiperplazji stercza (BPH).	30 kwietnia 2016	Wrzesień 2018
Efficacy and safety of combination therapy with $\beta$ 3-adrenoceptor agonist (mirabegron) and $\alpha$ -adrenoceptor antagonist (tamsulosin) for treatment of overactive bladder in male patients with benign prostatic hyperplasia.	NCT02279615	Przed rekrutacją chorych	St. Joseph's Healthcare Hamilton	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, dwuramienne.	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii skojarzonej, obejmującej, MIR i $\alpha$ -adrenolityki w leczeniu objawów OAB u mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.	Sierpień 2018	Czerwiec 2019
Phase 2a Exploratory, Randomized, Double-blind, Parallel-group Study of ONO-8577 Compared to Combination of Solifenacin Succinate/ Mirabegron for Overactive Bladder	NCT03106623	Zakończone, nieopublikowane	Ono Pharmaceutical Co. Ltd	Badanie randomizowane, początkowo zaślepienie, trójramienne.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ONO-8577 w porównaniu do kombinacji bursztynianu solifenacyny i MIR lub PLC u chorych na OAB.	7 kwietnia 2017	26 września 2017

Data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2018 r.



## 10.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 103.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw, tn]
#1	(betanis OR mirabegron OR "YM-178" OR "YM 178" OR YM178 OR betmiga OR myrbetriq)	398	235*	759

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL 229 (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 6 (I etap)

Data wyszukiwania: 11.06.2018 r.

## 10.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 104.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	Betmiga	0
	Mirabegron	6
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Betmiga OR mirabegr	399
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	Betmiga	1
	mirabegron	1

Baza	Strategia	Wynik
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Betmiga	0
	mirabegron	92
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	Betmiga OR mirabegron	102
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	Betmiga OR mirabegron	20
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Betmiga OR mirabegron	1

Data wyszukiwania: 13.06.2018 r.

## 10.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

**Tabela 105.**  
**Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy**

Publikacje	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
<i>Chen 2018</i>	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: umiarkowana jakość	PubMed, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EU Clinical Trials Register, ClinicalTrials.gov database, ICTRP registry, TaiwanClinicalTrials.t w, Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR), JAPIC Clinical trial information (sierpień 2017)	Porównanie mirabegronu z lekami antymuskarynowymi pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, ze szczególnym uwzględnieniem zmian ciśnienia krwi.	Ogółem do przeglądu włączono 11 badań, z czego 6 spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania <i>DRAGON, Kosilov 2015, SCORPIO, SYMPHONY, SYNERGY, Yamaguchi 2014</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ MIR jest porównywalnie skuteczny względem tolterodyny i solifenacyny w zakresie poprawy objawów OAB, w tym mikcji, nokturii, nietrzymania moczu oraz parcia naglącego;</li> <li>⊗ MIR wykazał niższą częstość występowania suchości w ustach;</li> <li>⊗ MIR jest porównywalny względem TOL i SOL pod względem występowania nadciśnienia i zmian ciśnienia tętniczego;</li> <li>⊗ Zastosowanie MIR u chorych w podeszłym wieku z współistniejącymi chorobami, może być rozważane jako farmakoterapia pierwszej linii ze względu na brak podwyższonego ryzyka wystąpienia nadciśnienia</li> </ul>
<i>Kelleher 2018</i>	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: jakość bardzo niska	Ovid Medline In Process & Other Non-Indexed Citations, OvidMEDLINE, Embase (Ovid), Cochrane Library; okres od 1 stycznia 2000 roku do 24 listopada 2017; Clinicaltrials.gov oraz raporty z badań klinicznych producenta ; okres do 5 grudnia 2017	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa mirabegronu w dawce 50 mg w porównaniu do terapii lekami antymuskarynowymi oraz terapii skojarzonej w leczeniu OAB.	Do analizy włączono 10 badań RCT porównujących MIR vs PLC: badania <i>SYMPHONY, Yamaguchi 2015, CAPRICORN, ARIES, DRAGON, SCORPIO, SYNERGY, Kosilov 2015, Kuo 2016, Yamaguchi 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wykazano istotną przewagę MIR 50 mg w porównaniu z PLC względem: częstości oddawania moczu, nietrzymania moczu z powodu parcia naglącego, wskaźnika suchości (ang. <i>dry rate</i>), 50% redukcji liczby epizodów nietrzymania moczu oraz nietrzymania moczu.</li> <li>⊗ wykazano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych: suchości w jamie ustnej, zaparcia, niewyraźnego widzenia, nadciśnienia, zakażeń układu moczowego oraz tachykardii dla MIR 50 i PLC.</li> <li>⊗ MIR 50 mg wykazuje porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo do powszechnie stosowanych leków antymuskarynowych;</li> <li>⊗ MIR 50 mg jest lepiej tolerowany niż inne leki</li> </ul>

Publikacje	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
					antymuskarynowe w przypadku wystąpienia suchości jamy ustnej, zaparcia oraz zatrzymania moczu.
<i>Rosa 2018</i>	Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: jakość bardzo niska	PubMed; okres od listopada 2014 do grudnia 2017	Ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego leków antymuskarynowych i antagonisty receptora $\beta_3$ -adrenergicznego w leczeniu OAB.	Spośród badań włączonych do przeglądu 9 spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania <i>Chapple 2013c, BLOSSOM, DRAGON, ARIES, Kuo 2015, SCORPIO, SYNERGY, Yamaguchi 2014, CAPRICORN*</i> ).	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Profil bezpieczeństwa mirabegronu wydaje się być korzystny, wykazano ponadto, że w przypadku MIR odnotowuje się mniej zdarzeń niepożądanych niż w przypadku leków AM;</li> <li>⊗ Najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi jest niewielkie nadciśnienie tętnicze oraz niewielki wzrost tętna;</li> <li>⊗ Potrzebne są dalsze badania potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność mirabegronu.</li> </ul>
<i>Sebastianelli 2018</i>	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: jakość bardzo niska	Medline, Embase, Cochrane Library Science Citation Index Expanded Medline; okres do 31 maja 2016	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności różnych dawek mirabegronu w leczeniu OAB, w porównaniu z placebo i tolterodyną.	Ogółem do przeglądu włączono 8 badań, z czego 7 spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania <i>SCORPIO, CAPRICORN, DRAGON, Nitti 2013, ARIES, Yamaguchi 2014, Kuo 2015</i> );	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ MIR jest skuteczną terapią u pacjentów z OAB, zapewniającą zmniejszenie objawów choroby;</li> <li>⊗ MIR zwiększał objętość wydalanego moczu</li> <li>⊗ mirabegron wykazał niewielką, ale statystycznie istotną poprawę nokturii;</li> <li>⊗ MIR jest lekiem z dobrym profilem bezpieczeństwa.</li> </ul>
<i>Drake 2017</i>	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: jakość bardzo	Medline, Medline in-Process, Embase, CINAHL, Cochrane Library (w tym CDSR oraz CENTRAL), DARE, Health Technology Assessment	Porównawcza ocena skuteczności toksyny botulinowej oraz doustnych terapii (lekami antycholinergicznymi oraz mirabegronem) w leczeniu OAB.	Ogółem do przeglądu włączono 8 badań, z czego 7 spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania <i>BLOSSOM, SYMPHONY, Yamaguchi 2015, Chapple 2010,</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Metaanaliza badań wykazała przewagę MIR w dawce 50 mg vs PLC względem następujących punktów końcowych: średnia liczba mikcji w ciągu doby, średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby, średnia liczba epizodów parcia naglącego oraz całkowita redukcja epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby.</li> </ul>

Publikacje	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
	niska	Database, NHS EED. Ponadto przeszukiwano strony związane z HTA; okres od października 2007 roku do lipca-sierpnia 2014		CAPRICORN, ARIES, SCORPIO).	
<i>Fest 2017</i>	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: jakość niska	MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), Cochrane library databases, kontakt z autorami prac jeżeli dane zawarte w publikacji były niewystarczające; okres do lutego 2016 roku	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa mirabegronu w porównaniu zarówno z placebo, jak i lekami AM	Ogółem do przeglądu włączono 13 badań, z czego 12 spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania ARIES, DRAGON, SCORPIO, SYMPHONY, Chapple 2013a, Kosilov 2015, Kuo 2015a, Kuo 2015b, Nitti 2013b, Yamaguchi 2015, Yamaguchi 2014).	⊕ Obecne badanie przedstawia nowe informacje, które mogą wpływać na, skoncentrowane na pacjencie, strategię leczenia OAB, ze szczególnym uwzględnieniem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.
<i>Obloza 2017</i>	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: jakość niska	Medline, Cochrane Library, DARE, oceny technologii medycznych w leczeniu OAB; okres od 2000 roku	Celem przeglądu jest porównanie skuteczności dostępnych terapii w leczeniu OAB.	Ogółem do przeglądu włączono 4 badania, z czego 3 spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania ARIES, SCORPIO oraz CAPRICORN).	⊕ Mirabegron może skutecznie kontrolować objawy OAB.

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

---

## **10.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)**

**Tabela 106.**  
**Ocena jakości przeglądów systematycznych na podstawie skali AMSTAR 2**

Domena		Publikacja		<i>Chen 2018</i>	<i>Kelleher 2018</i>	<i>Rosa 2018</i>	<i>Sebastianelli 2018</i>	<i>Drake 2017</i>	<i>Fest 2017</i>	<i>Obloza 2017</i>
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie	Tak	TAK	Tak	Tak	TAK	Tak	Tak
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie	Tak	NIE	Nie	Częściowo tak	TAK	Tak	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie	Tak	NIE	Tak	Nie	TAK	Nie	Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak	TAK	Częściowo tak	Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie	Tak	TAK	Nie	Tak	TAK	Nie	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie	Tak	NIE	Nie	Tak	TAK	Nie	Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie	Nie	NIE	Nie	Nie	TAK	Nie	Nie

Domena		Publikacja		Chen 2018	Kelleher 2018	Rosa 2018	Sebastianelli 2018	Drake 2017	Fest 2017	Obloza 2017
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie	Tak	TAK	Nie	Częściowo tak	TAK	Częściowo tak	Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie Włączono jedynie NSRI/RCT	Tak	TAK	Nie	Tak	TAK	Tak	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie	Nie	NIE	Nie	Nie	NIE	Nie	Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	TAK	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie	TAK	Tak	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	NIE	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	TAK	Tak	Tak
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem	TAK	Tak Nie	Tak	NIE	Nie	Tak	TAK	Tak	Tak



Domena	Publikacja		Chen 2018	Kelleher 2018	Rosa 2018	Sebastianelli 2018	Drake 2017	Fest 2017	Obloza 2017
	Domena krytyczna	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź
	systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?								
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak Nie	Tak	NIE	Nie	Nie	TAK	Tak	Tak
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	NIE	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	NIE	Tak	Tak
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak Nie	Tak	NIE	Tak	Tak	NIE	Tak	Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	Umiarkowana	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska	Niska

- ⊗ przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊗ przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

## 10.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 10.6.1. Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (MIR vs PLC)

#### 10.6.1.1. Badanie *ARIES*

<i>ARIES</i> (publikacja <i>Nitti 2013a</i> ) [110]
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych*, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja w stosunku 1:1:1 do grup stosujących MIR w dawce 50 mg, MIR w dawce 100 mg oraz PLC, przeprowadzona została za pomocą schematu wygenerowanego komputerowo;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> podczas wstępnego okresu badania, gdy uczestnicy otrzymywali placebo jedynie oni nie byli świadomi zastosowanej terapii, natomiast w okresie dalszego leczenia, zarówno chorzy, jak i badacze nie znali wyników przydziału do danej interwencji;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w czasie trwania badania łącznie utracono 181 (13,6%) z 1329 zrandomizowanych do badania chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w grupie MIR 50 utracono łącznie 59 (13,3%) z 442 chorych, w tym 22 (5,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 18 (4,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 9 (2,0%) chorych utracono z okresu obserwacji, 4 (0,9%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, 1 (0,2%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia oraz 5 (1,1%) chorych z innych przyczyn;</li> <li>⊗ w grupie MIR 100 utracono łącznie 53 (12,2%) z 433 chorych, w tym 1 (0,2%) chorego z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, 16 (3,7%) chorych z powodu /wycofania zgody na udział w badaniu, 19 (4,4%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (0,7%) chorych utracono z okresu obserwacji, 5 (1,2%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, 5 (1,2%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz 4 (0,9%) chorych z innych przyczyn;</li> <li>⊗ w grupie PLC utracono łącznie 69 (15,2%) z 454 chorych, w tym 17 (3,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 9 (2,0%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 29 (6,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,4%) chorych utracono z okresu obserwacji, 7 (1,5%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, 4 (0,9%) chorych z innych przyczyn oraz 1 (0,2%) chorego zrandomizowano do badania, jednak nie otrzymał on ani jednej dawki leku.</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, w ramach oceny skuteczności analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar mikcji co najmniej 1 raz w trakcie badania. W ramach oceny nietrzymania moczu uwzględniono wszystkich chorych, których zakwalifikowano do populacji z tym problemem. Natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę badanego leku.</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA</p> <p><b>Sponsor:</b> Astellas Pharma Inc.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 132 (USA i Kanada);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i>), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p>
POPULACJA

**ARIES (publikacja Nitti 2013a) [110]**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ chorzy w wieku  $\geq 18$  lat, u których występowały objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy;
- ⊗ średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby;
- ⊗ co najmniej trzy epizody parcia naglącego (w 3 lub 4 stopniu), z lub bez nietrzymania moczu podczas 3-dniowego okresu czasu.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ obecność klinicznie istotnego wysiłkowego nietrzymania moczu lub nietrzymania moczu z przyczyn mieszanych – wysiłkowe oraz z parcia naglącego, gdzie „wysiłek” był czynnikiem dominującym określonym przez badacza;
- ⊗ obecność stałego cewnikowania;
- ⊗ potwierdzona objawowa infekcja dróg moczowych;
- ⊗ przewlekły stan zapalny;
- ⊗ kamica pęcherza moczowego;
- ⊗ radioterapia w obrębie miednicy w wywiadzie;
- ⊗ choroba nowotworowa narządów w obrębie miednicy obecnie lub w wywiadzie;
- ⊗ ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe  $\geq 180$  mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe  $\geq 110$  mm Hg);
- ⊗ przyjmowanie leków przeznaczonych do leczenia OAB, których stosowania nie można zaprzestać w sposób bezpieczny w czasie skryningu do badania.

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (MIR 50)	Grupa badana (MIR 100)	Grupa kontrolna (PLC)	
Liczba chorych	442	433	453	
Mężczyźni, n (%)	120 (27,1)	113 (26,1)	108 (23,8)	
Średni wiek, (SD) [lata]	59,2 (13,5)	61,0 (13,3)	60,1 (13,8)	
Grupa wiekowa, n (%)	<65 lat	274 (62,0)	253 (58,4)	273 (60,3)
	$\geq 65$ lat	168 (38,0)	180 (41,6)	180 (39,7)
	<75 lat	382 (86,4)	360 (83,1)	385 (85,0)
	$\geq 75$ lat	60 (13,6)	73 (16,9)	68 (15,0)
Rasa, n (%)	Biała	391 (88,5)	381 (88,0)	395 (87,2)
	Czarna lub afroamerykańska	32 (7,2)	37 (8,5)	47 (10,4)
	Azjatycka	12 (2,7)	8 (1,8)	6 (1,3)
	Inna	7 (1,6)	7 (1,6)	5 (1,1)
Średni wskaźnik masy ciała (BMI), średnia (SD)	30,0 (6,59)	30,2 (7,06)	30,4 (7,36)**	
Typ OAB, n (%)^	Nietrzymanie moczu z parcia naglącego	135 (31,8)	118 (28,6)	124 (28,6)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych	156 (36,7)	155 (37,6)	176 (40,6)
	Parcie naglące z częstomoczem	134 (31,5)	139 (33,7)	133 (30,7)
Mikcje w ciągu doby, średnia (SD)^	11,8 (3,5)	11,7 (3,4)	11,5 (3,3)	
Objętość moczu wydalona w trakcie jednej mikcji,	156,0 (58,7)	157,6 (60,2)	157,5 (58,7)	

<b>ARIES (publikacja <i>Nitti 2013a</i>) [110]</b>			
średnia (SD) [ml]^			
Epizody parcia naglącego (3. lub 4. stopnia) w ciągu doby, średnia (SD)^	5,9 (3,8)	6,0 (3,6)	5,6 (3,2)
Epizody nadmiernego oddawania moczu w nocy, średnia (SD)^	1,9 (1,6)	2,0 (1,7)	1,9 (1,6)
Epizody nietrzymania moczu w ciągu doby, średnia (SD)^	2,8 (2,7)	2,7 (2,4)	3,0 (3,1)
Epizody parcia z nietrzymaniem moczu w ciągu doby, średnia (SD)^	2,3 (2,4)	2,4 (2,2)	2,5 (2,5)
<b>INTERWENCJA</b>			
<b>Interwencja badana:</b> mirabegron p.o. w dawce 50 mg lub 100 mg;			
<b>Interwencja kontrolna:</b> placebo p.o. raz dziennie			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<b>Uwzględnione punkty końcowe:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych leczonych uprzednio lekami antymuskarynowymi – uwzględniono na podstawie <i>Raportu STA</i>;</li> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem.</li> </ul>			
<b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są oni przedmiotem niniejszej analizy;</li> <li>⊗ ocena skuteczności lub bezpieczeństwa w innej grupie chorych niż grupa badana i grupa kontrolna PLC.</li> </ul>			
<b>UWAGI</b>			
Do analizy włączono dodatkowo <i>Raport STA</i> oraz publikacje <i>Nitti 2013b</i> , <i>Nitti 2014</i> oraz <i>Wagg 2014</i> , w których dla punktów końcowych niedostępnych w badaniach pierwotnych przedstawiono wyniki 3 badań randomizowanych, w tym badania <i>ARIES</i> .			
<i>Raport STA</i> wykorzystano w celu uzupełnienia wyników dla oceny skuteczności a pozostałe publikacje stanowiły uzupełnienie oceny bezpieczeństwa.			

\*badanie oceniało MIR w dawce 50 mg i 100 mg, jednak wyniki dla dawki 100 mg nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia

\*\*dane dla N=452 chorych

^dane na podstawie N=425 w grupie MIR 50, N=412 w grupie MIR 100 oraz N=433 w grupie PLC

^^ dane dla chorych z  $\geq 1$  epizodem nietrzymania moczu w warunkach początkowych, dla N=312 w grupie MIR 50, N=296 w grupie MIR 100 oraz N=325 w grupie PLC

### 10.6.1.2. Badanie CAPRICORN

Badanie CAPRICORN (publikacja Herschorn 2013) [101]
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepięone, prowadzone w grupach równoległych*, wieloośrodkowe, międzynarodowe</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> nie (podano jedynie informację o randomizacji do grup w stosunku 1:1:1);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> pojedyncze w okresie pierwszych 2 tyg. udziału chorych w badaniu (<i>run-in</i>) a następnie podwójne w kolejnych 12 tyg. trwania badania;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> nie;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w czasie pierwszych 2 tygodni (<i>run-in</i>) łącznie utracono 724 chorych (35,7%), z czego 501 (24,7%) z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacji do badania, 18 (0,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 154 (7,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 29 (1,4%) utracono z okresu obserwacji, 5 (0,2%) z powodu naruszenia protokołu badania oraz 17 (0,8%) z innych przyczyn;</li> <li>⊗ w czasie trwania badania łącznie utracono:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• z grupy MIR 50 mg łącznie 54 chorych (12,3%), z czego 12 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 18 (4,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,7%) utracono z okresu obserwacji, 8 (1,8%) z powodu naruszenia protokołu badania, 3 (0,7%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz 10 (2,3%) z innych przyczyn;</li> <li>• z grupy PLC łącznie 66 chorych (15,2%), z czego 15 (3,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 20 (4,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (1,2%) z powodu naruszenia protokołu badania, 11 (2,5%) z powodu braku skuteczności leczenia, 4 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,2%) z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacji do badania oraz 10 (2,3%) z innych przyczyn;</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, w ramach oceny skuteczności analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar dla pierwszorzędownego punktu końcowego w skuteczności - wyjściowo oraz co najmniej raz w trakcie badania lub wszystkich chorych wspomnianych powyżej, u których wystąpił jeden epizod nietrzymania moczu na początku badania; natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA</p> <p><b>Sponsor:</b> Astellas Pharma Inc.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 151 (56 z Europy i 95 z Ameryki Północnej);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i>), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia oraz 2 tygodnie okresu obserwacji (<i>last visit</i>);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p>
POPULACJA
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy <math>\geq 18</math> r.ż., u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy;</li> <li>⊗ średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby;</li> <li>⊗ co najmniej trzy epizody parcia naglącego (w stopniu 3 lub 4 w 5-cio stopniowej skali), z lub bez nietrzymania moczu, podczas 3-dniowego okresu wypełniania dzienniczka mikcji.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ średnia całkowita objętość moczu w ciągu doby <math>&gt; 3\ 000</math> ml w okresie uzupełniania dzienniczka mikcji;</li> <li>⊗ wysiłkowe nietrzymanie moczu lub mieszane nietrzymanie moczu tj. wysiłkowe lub z parcia naglącego, gdzie „wysilek” był czynnikiem dominującym.</li> </ul>

Badanie <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i> ) [101]		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (MIR)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	440	433
Odsetek mężczyzn	31,1	30,5
Średni wiek (SD) [lata]	60,3 (12,22)	58,2 (13,73)
Rasa biała, n (%)	400 (90,9)	389 (89,8)
Typ OAB, n (%)**	Nietrzymanie moczu wyłącznie z parcia naglącego	164 (38,5)
	Parcie naglące z częstomoczem	114 (26,8)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych	148 (34,7)
Wcześniejsza farmakoterapia z powodu OAB, n (%)	206 (48,4)	217 (52,3)
Przyczyny przerwania dotychczasowego leczenia farmakologicznego, n (%)^	Niewystarczająca skuteczność	143 (69,4)
	Niska tolerancja leku	59 (28,6)
Zabieg chirurgiczny z powodu OAB w wywiadzie, n (%)	b/d	b/d
Średni czas trwania objawów OAB [mies.]	93,7	91,4
INTERWENCJA		
<b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymywali codziennie mirabegron w dawce 50 mg doustnie;		
<b>Interwencja kontrolna:</b> chorzy otrzymali codziennie placebo doustnie;		
PUNKTY KOŃCOWE		
<b>Uwzględnione punkty końcowe:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych leczonych uprzednio lekami antymuskarynowymi – uwzględniono na podstawie <i>Raportu STA</i>;</li> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem.</li> </ul>		
<b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy.</li> </ul>		
UWAGI		
Do analizy włączono dodatkowo <i>Raport STA</i> oraz publikacje <i>Nitti 2013b</i> , <i>Nitti 2014</i> oraz <i>Wagg 2014</i> , w których dla punktów końcowych niedostępnych w badaniach pierwotnych przedstawiono wyniki 3 badań randomizowanych, w tym badania <i>CAPRICORN</i> .		
<i>Raport STA</i> wykorzystano w celu uzupełnienia wyników dla oceny skuteczności a pozostałe publikacje stanowiły uzupełnienie oceny bezpieczeństwa.		

\*badanie oceniało MIR w dawce 25 mg i 50 mg, jednak wyniki dla dawki 25 mg nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia

\*\*MIR: N=426; PLC: N=415

^możliwe odpowiedzi: niewystarczająca skuteczność, niska tolerancja leku lub inne przyczyny

### 10.6.1.3. Badanie **DRAGON**

<b>DRAGON (publikacja Chapple 2013b) [92]</b>
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych*, z aktywną grupą kontrolną** oraz placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> nie; podano jedynie informację, że chorych zrandomizowano do grup stosujących MIR w dawce 25 mg, MIR w dawce 50 mg, MIR w dawce 100 mg, MIR w dawce 200 mg, TOL w dawce 4 mg oraz PLC.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> pojedyncze w okresie pierwszych 2 tyg. udziału chorych w badaniu (<i>run-in</i>) a następnie podwójne w kolejnych 12 tyg. trwania badania;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> nie;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w czasie trwania badania łącznie utracono 70 (7,5%) z 928 zrandomizowanych do badania chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ z grupy MIR 25 mg łącznie utracono 16 (9,5%) ze 169 chorych, z czego 9 (5,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (0,6%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,6%) chorego utracono z okresu obserwacji, 1 (0,6%) z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (1,2%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz 2 (1,2%) chorych z innych powodów;</li> <li>⊗ z grupy MIR 50 mg łącznie utracono 16 (9,5%) ze 169 chorych, z czego 4 (2,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (3,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,2%) utracono z okresu obserwacji, 2 (1,2%) z powodu naruszenia protokołu badania, 1 (0,6%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz 2 (1,2%) z innych przyczyn (ang. <i>non-compliance</i> oraz rezygnacja chorego z udziału w badaniu);</li> <li>⊗ z grupy MIR 100 mg łącznie 7 (4,2%) z 168 chorych, z czego 4 (2,4%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (0,6%) chorego utracono z okresu obserwacji, 2 (1,2%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia;</li> <li>⊗ z grupy MIR 200 mg łącznie utracono 16 (9,6%) ze 167 chorych, z czego 7 (4,2%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,2%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 1 (0,6%) chorego z powodu pogarszania objawów oraz 1 (0,6%) chorego z innych powodów;</li> <li>⊗ z grupy TOL 4 mg łącznie utracono 3 (3,5%) z 85 chorych, z czego 1 (1,2%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,2%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,2%) chorego utracono z okresu obserwacji;</li> <li>⊗ z grupy PLC łącznie 12 (7,1%) ze 169 chorych, z czego 5 (3,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,2%) z powodu naruszenia protokołu badania, 1 (0,6%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz 1 (0,6%), dla którego nie przedstawiono danych o powodzie utraty z badania.</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, w ramach oceny skuteczności analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar dla pierwszorzędnego punktu końcowego w skuteczności - wyjściowo oraz co najmniej raz w trakcie badania lub wszystkich chorych wspomnianych powyżej, u których wystąpił jeden epizod nietrzymania moczu na początku badania; natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA</p> <p><b>Sponsor:</b> Astellas Pharma Inc.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> wieloośrodkowe (brak danych na temat liczby ośrodków);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i>), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p>
<b>POPULACJA</b>
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy w wieku co najmniej 18 lat, u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy;</li> </ul>

**DRAGON (publikacja Chapple 2013b) [92]**

- ⊗ średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby;
- ⊗ co najmniej trzy epizody parcia naglącego (w stopniu 3 lub 4 w 5-cio stopniowej skali), z lub bez nietrzymania moczu, podczas 3-dniowego okresu wypełniania dzienniczka mikcji.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ klinicznie istotne zatkanie odpływu pęcherza;
- ⊗ istotna objętość moczu zalegającego po mikcji (>200 ml);
- ⊗ nietrzymanie moczu, w którym decydującym czynnikiem był wysięk;
- ⊗ stosowanie cewników na stałe lub przerywanego samocewnikowania;
- ⊗ neuropatia cukrzycowa;
- ⊗ objawowa infekcja dróg moczowych, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, kamienie w pęcherzu moczowym, radioterapia w obrębie jamy miednicy lub wcześniejsza lub aktualna choroba nowotworowa narządów w obrębie miednicy;
- ⊗ przeciwwskazania do stosowania leków antymuskarynowych;
- ⊗ terapia nielekowa, w tym elektrostymulacja (trening pęcherza lub ćwiczenie mięśni dna miednicy, które rozpoczęto co najmniej miesiąc przed rozpoczęciem udziału w badaniu mogły być kontynuowane);
- ⊗ zastosowanie innych leków stosowanych w leczeniu nietrzymania moczu;
- ⊗ wiadoma lub przypuszczalna nadwrażliwość na tolterodynę, inne leki antymuskarynowe, mirabegron, laktozę lub jakiegokolwiek składnik tych leków;
- ⊗ klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa (w tym zaburzenia zapisu EKG) lub choroba naczyń mózgowych;
- ⊗ jakiegokolwiek stan mający wpływ na brak możliwości udziału chorego w badaniu (w ocenie badacza).

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (MIR 25)	Grupa badana (MIR 50)	Grupa badana (MIR 100)	Grupa badana (MIR 200)	Grupa badana (TOL 4)	Grupa kontrolna (PLC)	
Liczba chorych, n	167	167	168	166	85	166	
Mężczyźni, n (%)	20 (12,0)	18 (10,8)	17 (10,1)	12 (7,2)	16 (18,8)	15 (9,0)	
Średni wiek (SD) [lata]	57,2 (12,1)	56,9 (12,5)	57,1 (12,5)	58,0 (13,7)	56,6 (12,8)	57,1 (12,9)	
Rasa, n (%)	Azjatycka	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (2,4)	0 (0,0)
	Czarna	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Biała	162 (97,0)	162 (97,0)	167 (99,4)	164 (98,8)	81 (95,3)	166 (100,0)
	Inna	1 (0,6)	3 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Brakujące dane	1 (0,6)	2 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,2)	1 (0,6)	0 (0,0)
Typ OAB, n (%)	Nietrzymanie moczu wyłącznie z parcia naglącego	79 (47,3)	67 (40,1)	67 (39,9)	63 (38,0)	38 (44,7)	74 (44,6)
	Bez nietrzymania moczu	47 (28,1)	53 (31,7)	47 (28,0)	40 (24,1)	23 (27,1)	40 (24,1)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych (przy czym parcie naglące	41 (24,6)	47 (28,1)	54 (32,1)	63 (38,0)	24 (28,2)	52 (31,3)



<b>DRAGON (publikacja Chapple 2013b) [92]</b>							
	było czynnikiem dominującym)						
<b>Zabieg chirurgiczny z powodu OAB w wywiadzie, n (%)</b>		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
<b>Wcześniej stosowana farmakoterapia, n (%)</b>	<b>Tak, co najmniej jedna skuteczna</b>	40 (24,0)	39 (23,4)	42 (25,0)	34 (20,5)	19 (22,4)	41 (24,7)
	<b>Tak, przy czym żadna z nich skuteczna</b>	42 (25,1)	38 (22,8)	39 (23,2)	38 (22,9)	16 (18,8)	30 (18,1)
	<b>Nie</b>	85 (50,9)	90 (53,9)	87 (51,8)	94 (56,6)	50 (58,8)	95 (57,2)
	<b>Terapia nielekowa</b>	57 (34,1)	49 (29,3)	44 (26,2)	40 (24,1)	22 (25,9)	51 (30,7)
<b>Średni czas trwania objawów OAB (SD) [mies.]</b>		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
<b>INTERWENCJA</b>							
<p><b>Interwencja badana:</b> mirabegron p.o. w dawce 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg raz dziennie lub tolterodynę p.o. w dawce 4 mg raz dziennie;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> placebo p.o. raz dziennie;</p>							
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>							
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem;</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy;</li> <li>⊗ ocena bezpieczeństwa w innej grupie chorych niż grupa badana i grupa kontrolna PLC.</li> </ul>							

\*badanie oceniało MIR w dawce 25 mg, 50 mg, 100 mg i 200 mg, jednak wyniki dla dawek innych niż 50 mg nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia

\*\*aktywną kontrolą zastosowaną w badaniu była tolterodyna w dawce 4 mg, jednak wyniki dla tej interwencji nie zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu, ponieważ ich ocena nie była jego celem, przez co nie spełniły one kryteriów włączenia

### 10.6.1.4. Badanie Kosilov 2015

Kosilov 2015 [106]					
METODYKA					
<p><b>Badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie, kontrolowane placebo, jednośrodkowe</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak. Chorzy przydzieleni do jednej z czterech grup w stosunku 1:1:1:1, przyjmujących odpowiednio MIR w dawce 50 mg, SOL w dawce 10 mg, MIR w dawce 50 mg + SOL w dawce 10 mg oraz PLC. Randomizacja została przeprowadzona metodą numerów porządkowych stosując prostą próbę losową.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, pojedyncze;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> Chorzy nie wiedzieli do jakiej grupy zostali przydzieleni, tabletki zawierające substancje czynne oraz tabletki, które ich nie zawierają były wizualnie i organoleptycznie podobne.</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono łącznie 7 (2,9%) z 239 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w grupie MIR 50 mg utracono 3 (4,8%) z 63 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>⊗ w grupie SOL 10 mg utracono 1 (1,9%) z 52 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>⊗ w grupie MIR 50 mg + SOL 10 mg utracono 3 (4,6) z 65 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>⊗ w grupie PLC nie utracono żadnego z 59 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak.</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 ośrodek w Rosji;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Badania rozpoczęły się od przeprowadzania testu urodynamicznego. Chorzy prowadzili dzienniczek mikcji przez 3 miesiące. Uczestnicy otrzymali po raz pierwszy tabletki miesiąc po rozpoczęciu badania i stosowali je przez 6 tygodni. Test urodynamiczny został powtórzony na koniec okresu obserwacji.</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p>					
POPULACJA					
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy &gt;65 r.ż., cierpiący na OAB o ciężkim nasileniu (średnia dobowa liczba epizodów nietrzymania moczu <math>\geq 3</math>);</li> <li>⊗ chorzy leczeni uprzednio lekami antymuskarynowymi różnych generacji nie krócej niż rok przed badaniem;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy cierpiący na chroniczne aktywne choroby, w tym nadciśnienie tętnicze;</li> <li>⊗ chorzy z nietolerancją na leki antymuskarynowe oraz agonisty beta-3-adrenoreceptorów.</li> </ul>					
Dane demograficzne					
Parametr	Grupa badana (MIR 50)	Grupa badana (SOL 10)	Grupa badana (MIR 50 + SOL 10)	Grupa kontrolna (PLC)	Wszyscy chorzy
Liczba chorych	63	52	65	59	239
Mężczyźni, n (%)	b/d	b/d	b/d	b/d	95 (39,7)
Średni wiek, (SD) [lata]	b/d	b/d	b/d	b/d	71,2 (b/d)
Dobowa liczba epizodów nietrzymania moczu, średnia (SD)	5,2 (b/d)	5,5 (b/d)	5,1 (b/d)	4,3 (b/d)	b/d
Dobowa liczba mikcji, średnia	9,8	10,5	9,1	8,1	b/d
Objętość moczu pozostająca w	18,1 (5,6)	15,8 (3,8)	19,4 (4,1)	19,6 (2,9)	b/d

<b>Kosilov 2015 [106]</b>					
pęcherzu po mikcji, średnia (SD) [ml]					
Pojemność pęcherza, średnia (SD) [ml]	121,2 (27,2)	112,5 (23,5)	117,8 (24,5)	124,4 (14,1)	b/d
Maksymalna pojemność pęcherza, średnia (SD) [ml]	173,5 (20,7)	183,7 (27,9)	188,7 (23,7)	171,6 (32,7)	b/d
Podatność ścian pęcherza, średnia (SD) [ml/cm H <sub>2</sub> O]	15,6 (2,6)	17,5 (5,6)	18,5 (3,9)	21,4 (3,7)	b/d
INTERWENCJA					
<p><b>Interwencja badana:</b> w zależności od przydziału do grupy chorzy otrzymywali p.o. raz dziennie odpowiednio: MIR 50 mg, SOL 10 mg lub MIR 50 mg + SOL 10 mg przez okres 6 tygodni;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> PLC p.o. raz dziennie przez okres 6 tygodni;</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych leczonych uprzednio lekami antymuskarynowymi;</li> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem;</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy;</li> <li>⊗ ocena skuteczności i bezpieczeństwa w innej grupie chorych niż grupa badana i grupa kontrolna PLC.</li> <li>⊗ ocena skuteczności, dla punktów końcowych, dla których sposób przedstawienia danych uniemożliwia określenie istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami</li> </ul>					

### 10.6.1.5. Badanie *Kuo* 2015

#### *Kuo* 2015 (publikacje *Kuo* 2015 [108] oraz *Kuo* 2015b [109])

##### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe, III fazy**

**Opis metody randomizacji:** tak. Chorzy przydzieleni do jednej z trzech grup w stosunku 1:1:1, przyjmujących odpowiednio MIR w dawce 50 mg, TOL ER w dawce 4 mg oraz PLC. Randomizacja została przeprowadzona za pomocą generowanego komputerowo schematu ze stratyfikacją ze względu na miejsce.

**Zaślepienie:** tak. Pojedyncze zaślepienie w pierwszych 2 tygodniach badania, tzw. okresie *run-in*. Badania właściwe, trwające 12 tygodni, zaślepienie podwójne.

**Opis metody zaślepienia:** podczas okresu wstępnego, chorzy byli zaślepieni, natomiast w czasie badań właściwych, zaślepieni byli zarówno chorzy jak i badacze;

**Opis utraty chorych z badania:**

Populacja ogółem (publikacja *Kuo* 2015):

- ⊗ w grupie MIR 50 utracono łącznie 61 (16,4%) z 372 chorych, w tym 18 (4,8%) chorych z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia, 21 (5,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 9 (2,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,1%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 3 (0,8%) chorych utracono z okresu obserwacji, 4 (1,1%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz 2 (0,5%) chorych z innych przyczyn. Wśród utraconych chorych 3 (0,8%) nie otrzymało żadnej dawki leku;
- ⊗ w grupie TOL ER 4 utracono łącznie 67 (17,8%) z 377 chorych, w tym 17 (4,5%) chorych z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia, 24 (6,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 15 (4,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (1,9%) chorych utracono z okresu obserwacji, 2 (0,5%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz 2 (0,5%) chorych z innych przyczyn. Wśród utraconych chorych 5 (1,3%) nie otrzymało żadnej dawki leku;
- ⊗ w grupie PLC utracono łącznie 77 (20,4%) z 377 chorych, w tym 23 (6,1%) chorych z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia, 21 (5,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 14 (3,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 6 (1,6%) chorych utracono z okresu obserwacji, 7 (1,9%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (0,5%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz 4 (1,1%) chorych z innych przyczyn. Wśród utraconych chorych 9 (2,4%) nie otrzymało żadnej dawki leku;

Populacja biorąca udział w badaniach w Tajwanie (publikacja *Kuo* 2015b):

- ⊗ w grupie MIR 50 utracono łącznie 15 (17,6%) z 85 chorych, w tym 6 (7,1%) chorych z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia, 4 (4,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (2,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 3 (3,5%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia;
- ⊗ w grupie TOL ER 4 utracono łącznie 18 (22,0%) z 82 chorych, w tym 9 (11,0%) chorych z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia, 4 (4,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (3,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (1,2%) chorego utracono z okresu obserwacji oraz 1 (1,2%) chorego z innych przyczyn;
- ⊗ w grupie PLC utracono łącznie 19 (23,5%) z 81 chorych, w tym 11 (13,6%) chorych z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia, 2 (2,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (2,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (2,5%) chorych utracono z okresu obserwacji, 1 (1,2%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia oraz 1 (1,2%) chorego z innych przyczyn.

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane dla populacji SAF, czyli wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę badanego leku. Analiza skuteczności została przeprowadzona dla chorych w populacji SAF, którzy dodatkowo uzupełnili 3-dniowy dzienniczek mikcji przed włączeniem do badania oraz przynajmniej raz w trakcie badań. Wyniki domen KHQ zostały wyznaczone dla populacji QOL<sup>19</sup>.

<sup>19</sup> ang. *quality of life* – jakość życia

**Kuo 2015 (publikacje Kuo 2015 [108] oraz Kuo 2015b [109])**

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Astellas Pharma Inc.;

**Liczba ośrodków:** 67 ośrodków w krajach azjatyckich: Tajwanie, Korei, Chinach oraz Indiach (przy czym w Tajwanie badania objęły 12 ośrodków);

**Okres obserwacji:** 2 tygodnie okresu wstępnego pojedynczo zaślepionego (tzw. *run-in*), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni podwójnie zaślepionego okresu leczenia.

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ dorośli chorzy<sup>20</sup> z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego, trwającymi  $\geq 12$  tygodni przed rozpoczęciem okresu *run-in*;
- ⊗ dobowa średnia liczba mikcji  $\geq 8$ ;
- ⊗ dobowa średnia liczba epizodów parcia naglącego lub naglącego nietrzymania moczu  $\geq 1$  (wyznaczona na podstawie 3-dniowego dzienniczka mikcji);

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ chorzy z wysiłkowym nietrzymaniem moczu jako przeważający objaw OAB w fazie przesiewowej;
- ⊗ zapalenie dolnych dróg moczowych, kamień moczowy, śródmiąższowe zapalenie pęcherza lub nawracające zapalenie dolnych dróg moczowych w wywiadzie;
- ⊗ potwierdzona objętość zalegającego moczu  $\geq 100$  ml lub istotna klinicznie uropatia zaporowa;
- ⊗ średnia całkowita dobowa objętość oddawanego moczu  $> 3000$  ml (odnotowana w 3-dniowym dzienniczku mikcji);
- ⊗ niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (średnie skurczowe ciśnienie krwi  $\geq 180$  mmHg oraz rozkurczowe  $\geq 110$  mmHg);
- ⊗ tętno  $\geq 100$  bpm<sup>21</sup> lub  $> 50$  bpm;
- ⊗ cewnik założony na stałe / praktykowanie okresowego samocewnikowania.

**Dane demograficzne**

Parametr		Grupa badana (MIR 50)	Grupa badana (TOL 4)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		372	377	377
Mężczyźni, n (%)		110 (29,6)	120 (31,8)	98 (26,0)
Średni wiek, (SD) [lata]		54,3 (14,21)	53,9 (14,5)	55,3 (13,63)
Grupa wiekowa, n (%)	<65 lat	252 (67,7)	246 (65,3)	235 (62,3)
	$\geq 65$ lat	86 (23,1)	87 (23,1)	88 (23,3)
Masa ciała, średnia (SD) {kg}		61,83 (10,282)	61,7 (10,412)	61,37 (9,774)
Typ nietrzymania moczu, n (%)	Brak nietrzymania moczu	147 (39,5)	139 (36,9)	131 (34,7)
	Naglące nietrzymanie moczu	124 (33,3)	136 (36,1)	136 (36,1)
	Mieszane nietrzymanie moczu (wysiłkowe)	67 (18,0)	58 (15,4)	56 (14,9)

<sup>20</sup> w zależności od kraju, w których odbywały się badania jest to  $\geq 18$ . w Chinach i Indiach lub  $\geq 20$ . r.ż w Korei i Tajwanie

<sup>21</sup> ang. (*beats per minute*) – uderzenia na minutę

<b>Kuo 2015 (publikacje Kuo 2015 [108] oraz Kuo 2015b [109])</b>				
	<b>i nagłace nietrzymanie moczu)</b>			
<b>Czas trwania objawowego OAB, średnia (SD); zakres [mies.]</b>		62,2 (71,76); (3-610)	57,8 (62,20); (3-493)	58,3 (65,51) (3-480)
<b>Poprzednie leczenie nefarmakologiczne niezależnie od rodzaju, n (%)</b>		3 (0,8)	6 (1,6)	6 (1,6)
<b>Poprzednie leczenie farmakologiczne niezależnie od rodzaju, n (%)</b>		176 (47,3)	171 (45,4)	169 (44,8)
<b>Liczba mikcji w ciągu doby, średnia (SD)*</b>		12,09 (4,110)	12,13 (3,667)	12,59 (4,912)
<b>Objętość moczu wydalona w trakcie jednej mikcji, średnia (SD) [ml]**</b>		147,82 (52,726)	150,18 (57,220)	152,61 (55,004)
<b>Liczba epizodów parcia nagłacego w ciągu doby, średnia (SD)***</b>		5,18 (4,579)	5,39 (4,295)	5,58 (5,342)
<b>Liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby, średnia (SD)^</b>		2,37 (2,535)	2,25 (2,784)	2,35 (2,698)
<b>Liczba epizodów nagłacego nietrzymania moczu w ciągu doby, średnia (SD)^^</b>		1,70 (1,579)	1,93 (2,337)	2,13 (2,720)
<b>Epizody nadmiernego oddawania moczu w nocy, średnia (SD)^^^</b>		2,32 (1,470)	2,39 (1,719)	2,51 (1,745)
<b>Wynik w skali KHQ, średnia (SD)</b>	<b>Ogólny stan zdrowia<sup>¶</sup></b>	45,21 (19,637)	45,50 (22,626)	43,05 (18,823)
	<b>Wpływ nietrzymania moczu<sup>¶</sup></b>	68,48 (28,624)	71,38 (26,625)	67,22 (28,166)
	<b>Ograniczenia w wykonywaniu pracy<sup>†</sup></b>	52,08 (31,118)	52,89 (29,278)	49,89 (29,627)
	<b>Ograniczenia fizyczne<sup>†</sup></b>	54,17 (30,661)	52,95 (30,132)	48,84 (29,745)
	<b>Ograniczenia społeczne<sup>‡</sup></b>	36,50 (30,214)	36,11 (29,546)	33,54 (28,528)
	<b>Relacje osobiste<sup>§</sup></b>	24,01 (30,016)	25,90 (32,077)	23,25 (30,114)
	<b>Emocje<sup>¶</sup></b>	43,56 (29,924)	45,09 (32,023)	39,00 (28,837)
	<b>Sen/energia<sup>¶</sup></b>	45,53 (26,140)	43,30 (27,086)	42,22 (25,762)
	<b>Nasilenie objawów</b>	29,64 (24,049)	30,27 (23,903)	25,30 (20,141)
	<b>Problemy z pęcherzem<sup>¶</sup></b>	31,71 (14,991)	31,68 (14,591)	28,91 (13,304)
<b>Dane demograficzne dla populacji biorącej udział w badaniach w Tajwanie<sup>k</sup></b>				
<b>Parametr</b>	<b>Grupa badana (MIR 50)</b>	<b>Grupa badana (TOL 4)</b>	<b>Grupa kontrolna (PLC)</b>	
<b>Liczba chorych</b>	76	74	68	
<b>Mężczyźni, n (%)</b>	29 (38,2)	30 (40,5)	26 (38,2)	
<b>Średni wiek, (SD) [lata]</b>	59,0 (15,1)	56,4 (15,8)	58,4 (13,0)	

<b>Kuo 2015 (publikacje Kuo 2015 [108] oraz Kuo 2015b [109])</b>				
Grupa wiekowa, n (%)	<65 lat	44 (57,9)	48 (64,9)	46 (67,6)
	≥65 lat	32 (42,1)	26 (35,1)	22 (32,4)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		62,0 (10,8)	62,6 (12,8)	62,7 (10,2)
Typ nietrzymania moczu, n (%)	Brak nietrzymania moczu	17 (22,4)	17 (23,0)	14 (20,6)
	Nagłące nietrzymanie moczu	40 (52,6)	42 (56,8)	38 (55,9)
	Mieszane nietrzymanie moczu (wysiłkowe i nagłące nietrzymanie moczu)	19 (25,0)	15 (20,3)	16 (23,5)
Czas trwania objawowego OAB, średnia (SD); zakres [mies.]		48,6 (48,8) (4-249)	47,6 (48,3) (3-256)	52,7 (75,1) (3-430)
Liczba mikcji w ciągu doby, średnia (SD)		11,6 (3,1)	12,3 (3,3)	13,2 (5,3)
Objętość moczu wydalona w trakcie jednej mikcji, średnia (SD) [ml]		152 (54,3)	148 (60,7)	150,1 (63,4)
Liczba epizodów parcia nagłącego w ciągu doby, średnia (SD)		5,5 (4,0)	5,9 (4,9)	5,5 (4,3)
Liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby, średnia (SD)		2,5 (3,0)	1,6 (2,0)	2,6 (2,2)
Liczba epizodów nagłącego nietrzymania moczu w ciągu doby, średnia (SD)		2,2 (2,4)	1,6 (2,1)	2,7 (2,4)
Epizody nadmiernego oddawania moczu w nocy, średnia (SD) <sup>AAA</sup>		2,3 (1,4)	2,4 (1,5)	2,7 (1,7)
Wynik w skali KHQ, średnia <sup>†</sup> (SD)	Ogólny stan zdrowia <sup>II</sup>	43,5 (21,7)	46,5 (24,0)	40,6 (19,2)
	Wpływ nietrzymania moczu <sup>†</sup>	78,5 (25,7)	83,1 (19,4)	75,5 (25,4)
	Ograniczenia w wykonywaniu pracy <sup>†</sup>	50,5 (31,5)	50,5 (30,5)	46,6 (31,7)
	Ograniczenia fizyczne <sup>†</sup>	53,4 (30,0)	54,9 (32,5)	46,4 (32,7)
	Ograniczenia społeczne <sup>‡</sup>	33,9 (31,7)	36,2 (33,4)	31,4 (29,8)
	Relacje osobiste <sup>§</sup>	23,3 (30,2)	32,4 (38,5)	21,2 (28,9)
	Emocje <sup>II</sup>	53,6 (29,6)	56,2 (33,1)	46,5 (29,4)
	Sen/energia <sup>II</sup>	51,8 (28,0)	52,4 (29,6)	45,3 (28,2)
	Nasilenie objawów	32,6 (23,3)	34,7 (23,8)	26,9 (18,5)
	Problemy z pęcherzem <sup>II</sup>	32,7 (14,0)	33,5 (13,7)	29,7 (12,8)
<b>INTERWENCJA</b>				
<b>Interwencja badana:</b> w zależności od przydziału do grupy chorzy otrzymywali p.o. raz dziennie odpowiednio:				

**Kuo 2015 (publikacje Kuo 2015 [108] oraz Kuo 2015b [109])**

MIR 50 mg, TOL ER 4 mg.;

**Interwencja kontrolna:** PLC p.o. raz dziennie

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Uwzględnione punkty końcowe:**

- ⊗ punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem;

**Nieuwzględnione punkty końcowe:**

- ⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy;
- ⊗ ocena bezpieczeństwa w innej grupie chorych niż grupa badana i grupa kontrolna PLC.

\* dla danych N=338 w grupie MIR 50 mg; N=333 w grupie TOL ER 4 mg oraz N=323 w grupie PLC

\*\* dla danych N=337 w grupie MIR 50 mg; N=329 w grupie TOL ER 4 mg oraz N=321 w grupie PLC

\*\*\* dla danych N=337 w grupie MIR 50 mg; N=333 w grupie TOL ER 4 mg oraz N=323 w grupie PLC

^ dla danych N=135 w grupie MIR 50 mg; N=137 w grupie TOL ER 4 mg oraz N=127 w grupie PLC

^^ dla danych N=108 w grupie MIR 50 mg; N=108 w grupie TOL ER 4 mg oraz N=98 w grupie PLC

^^^ dla danych N=318 w grupie MIR 50 mg; N=309 w grupie TOL ER 4 mg oraz N=293 w grupie PLC

¶ dla danych N=313 w grupie MIR 50 mg; N=311 w grupie TOL ER 4 mg oraz N=302 w grupie PLC

† dla danych N=312 w grupie MIR 50 mg; N=311 w grupie TOL ER 4 mg oraz N=301 w grupie PLC

‡ dla danych N=312 w grupie MIR 50 mg; N=310 w grupie TOL ER 4 mg oraz N=301 w grupie PLC

§ dla danych N=252 w grupie MIR 50 mg; N=251 w grupie TOL ER 4 mg oraz N=243 w grupie PLC

Y dla danych N=312 w grupie MIR 50 mg; N=311 w grupie TOL ER 4 mg oraz N=302 w grupie PLC

<sup>k</sup> parametry początkowe dla populacji FAS



### 10.6.1.6. Badanie SCORPIO

#### SCORPIO (Khullar 2013a, 2013b) [104, 105]

##### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych\*, z kontrolą aktywną\*\* oraz placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe**

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja w stosunku 1:1:1:1 do grup stosujących MIR w dawce 50 mg, MIR w dawce 100 mg, TOL SR<sup>22</sup> w dawce 4 mg lub PLC, przeprowadzona za pomocą schematu wygenerowanego komputerowo ze stratyfikacją na podstawie kraju, w którym przeprowadzono badanie, przygotowanego przez firmę Pierrel Research Europe GmbH. Przydział do grup został osiągnięty poprzez interaktywny system odpowiedzi.

**Zaślepienie:** podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** podczas wstępnego okresu badania, gdy uczestnicy otrzymywali placebo jedynie oni nie byli świadomi zastosowanej terapii, natomiast w okresie dalszego leczenia, zarówno chorzy, jak i badacze nie znali wyników przydziału do danej interwencji;

**Opis utraty chorych z badania:** w czasie trwania badania łącznie utracono 196 (9,9%) z 1987 zrandomizowanych do badania chorych, w tym:

- \* grupie MIR 50 utracono łącznie 57 (11,5%) z 497 chorych, w tym 25 (5,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 8 (1,6%) chorych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania, 6 (1,2%) z powodu braku skuteczności leczenia, 9 (1,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,6%) utracono z okresu obserwacji, 3 (0,6%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (0,4%) chorych z innych powodów, natomiast 1 (0,2%) chory został zrandomizowany do badania, lecz nie otrzymał żadnej dawki leku badanego;
- \* w grupie MIR 100 utracono łącznie 45 (9,0%) z 498 chorych, w tym 16 (3,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (0,4%) z powodu braku skuteczności leczenia, 17 (3,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,4%) utracono z okresu obserwacji, 5 (1,0%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (0,4%) chorych z innych powodów, natomiast 1 (0,2%) chory został zrandomizowany do badania, lecz nie otrzymał żadnej dawki leku badanego;
- \* w grupie TOL SR 4 utracono łącznie 50 (10,1%) z 495 chorych, w tym 24 (4,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (0,8%) chorych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania, 3 (0,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, 9 (1,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (1,0%) utracono z okresu obserwacji, 3 (0,6%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz 2 (0,2%) chorych z innych powodów;
- \* w grupie PLC utracono łącznie 44 (8,9%) z 497 chorych, w tym 13 (2,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (1,0%) chorych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania, 5 (1,0%) z powodu braku skuteczności leczenia, 11 (2,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (0,8%) utracono z okresu obserwacji, 2 (0,2%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (0,2%) chorych z innych powodów, natomiast 2 (0,2%) chorych zostało zrandomizowanych do badania, lecz nie otrzymali oni żadnej dawki leku badanego.

**Skala Jadad:** 5/5

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, w ramach oceny skuteczności analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar mikcji - wyjściowo oraz co najmniej raz w trakcie badania lub wszystkich chorych wspomnianych powyżej, u których wystąpił jeden epizod nietrzymania moczu na początku badania; natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA

**Sponsor:** Astellas Pharma Global Development, Inc.

**Liczba ośrodków:** 189 (Europa i Australia);

**Okres obserwacji:** 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. run-in), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*

<sup>22</sup> ang. *sustained release* – o przedłużonym uwalnianiu

**SCORPIO (Khullar 2013a, 2013b) [104, 105]**

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ chorzy w wieku  $\geq 18$  r.ż., u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy;
- ⊗ średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby;
- ⊗ co najmniej trzy epizody parcia naglącego, z lub bez nietrzymania moczu, podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji;
- ⊗ dozwolone zastosowanie induktorów CYP3A4, diuretyków pętlowych, alfa- blokerów i inhibitorów 5alfa – reduktazy jeśli chory brał długoterminowo tą samą dawkę, która nie uległa zmianie w ciągu miesiąca przed wejściem do badania.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ łączna średnia dzienna objętość moczu przekraczająca 3000 ml podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji;
- ⊗ kobiety karmiące piersią lub w ciąży, planujące zajść w ciążę w trakcie badania, aktywne seksualnie, a nie praktykujące wysoce niezawodnych metod antykoncepcji (u kobiet w wieku rozrodczym, wynik testu ciążowego wykonany w czasie screeningu musiał być ujemny);
- ⊗ obecność klinicznie istotnego utrudnienia/przeszkody odpływu moczu z pęcherza z ryzykiem zatrzymania moczu (według uznania badacza);
- ⊗ znaczne wysiłkowe nietrzymanie moczu lub z przyczyn mieszanych (wysiłkowe oraz z parcia naglącego), gdzie „wysiłek” był czynnikiem dominującym określonym przez badacza;
- ⊗ obecność cewnika na stałe lub samocewnikowanie przerywane;
- ⊗ neuropatia cukrzycowa;
- ⊗ ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe  $\geq 180$  mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe  $\geq 110$  mm Hg);
- ⊗ potwierdzona objawowa infekcja dróg moczowych;
- ⊗ przewlekłe zapalenie takie jak: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, kamienie pęcherza moczowego, radioterapia w obrębie miednicy w przeszłości;
- ⊗ choroba nowotworowa narządów miednicy obecnie lub w przeszłości;
- ⊗ niekontrolowana jaskra z wąskim kątem przesączania;
- ⊗ retencja żołądkowa lub moczu;
- ⊗ ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- ⊗ ostre rozdęcie okrężnicy;
- ⊗ miastenia lub inne schorzenie, które w opinii badacza uniemożliwia stosowanie leków antymuskarynowych;
- ⊗ znana lub przypuszczalna nadwrażliwości na tolterodynę, inne leki antymuskarynowe mirabegron, inne leki z grupy agonistów receptorów beta-3-adrenergicznych lub któregośkolwiek inny nieaktywny składnik badanego leku;
- ⊗ otrzymywanie leczenia niefarmakologicznego w tym terapii elektrostymulacji (program ćwiczenia pęcherza lub mięśni dna miednicy, który rozpoczęto ponad 30 dni przed wejściem do badania mógł być kontynuowany);
- ⊗ przyjmowanie leków przeznaczonych do leczenia OAB lub zabronionych leków (antymuskarynowe/przeciwskurczowe, CYP2D6, leków o wąskim indeksie terapeutycznym [tiorydazyna, flekainid i propafenon], silnych inhibitorów CYP3A4, antybiotyków/ przeciwwirusowych, przeciwgrzybiczych, antyarytmicznych lub cisaprydu, metoklopramidu, nefazodonu);
- ⊗ leczenie dowolnym lekiem lub urządzeniem w ramach badania klinicznego w ciągu 30 dni (90 dni w Wielkiej Brytanii) przed okresem screeningu;
- ⊗ obecność schorzenia klinicznie istotnego, które w opinii badacza uniemożliwia udział w badaniu.

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badan (MIR 50)	Grupa badana (MIR 100)	Grupa badana (TOL SR 4)	Grupa kontrolna (PLC)

<b>SCORPIO (Khullar 2013a, 2013b) [104, 105]</b>					
Liczba chorych		493	496	495	494
Mężczyźni, n (%)		136 (27,6)	141 (28,4)	134 (27,1)	138 (27,9)
Średni wiek (SD) [lata]		59,1 (12,36)	59,0 (12,71)	59,1 (12,89)	59,2 (12,30)
Grupa wiekowa, n (%)	≥65 lat	178 (36,1)	183 (36,9)	192 (38,8)	181 (36,6)
	≥75 lat	46 (9,3)	46 (9,3)	37 (7,5)	44 (8,9)
Rasa, n (%)	Biała	488 (99,0)	492 (99,2)	490 (99,0)	490 (99,2)
	Czarna lub afroamerykańska	1 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,6)	2 (0,4)
	Azjatycka	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)	0 (0,0)
	Inna	2 (0,4)	1 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,4)
Grupa wiekowa, n (%)	≥65 lat	178 (36,1)	183 (36,9)	192 (38,8)	181 (36,6)
	≥75 lat	46 (9,3)	46 (9,3)	37 (7,5)	44 (8,9)
Średni wskaźnik masy ciała (BMI), SD {kg/m <sup>2</sup> }		27,5 (4,86)	28,0 (4,95) N=495	27,8 (4,96)	27,8 (4,96) N=493
<b>Populacja FAS<sup>^</sup></b>					
Typ OAB, n (%)	Nietrzymanie moczu wyłącznie z parcia naglącego	192 (40,6)	179 (37,4)	184 (38,7)	201 (41,9)
	Parcie naglące z częstomoczem	173 (36,6)	183 (38,3)	186 (39,2)	177 (36,9)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych (wysiłkowe oraz z parcia naglącego, gdzie parcie naglące było czynnikiem dominującym)	108 (22,8)	116 (24,3)	105 (22,1)	102 (21,3)
Zabieg chirurgiczny z powodu OAB w wywiadzie, n (%)		33 (7,0)	28 (5,9)	17 (3,6)	22 (4,6)
Leczenie farmakologiczne z powodu OAB w wywiadzie, n (%)	Ogółem	240 (50,7)	237 (49,6)	231 (48,6)	238 (49,6)
	Solifenacyl	107 (44,6)	112 (47,3)	109 (47,2)	127 (53,4)
	Oksybutynina	82 (34,2)	82 (34,6)	79 (34,2)	77 (32,4)
	Tolterodyna	59 (24,6)	71 (30,0)	58 (25,1)	69 (29,0)
	Trospium	45 (18,8)	41 (17,3)	49 (21,2)	44 (18,5)
	Propiweryna	23 (9,6)	16 (6,8)	17 (7,4)	22 (9,2)
	Daryfenacyl	8 (3,3)	21 (8,9)	12 (5,2)	14 (5,9)
	Fesoterodyna	1 (0,4)	2 (0,8)	2 (0,9)	4 (1,7)
Przyczyny przerwania dotychczasowego leczenia farmakologicznego, n (%)***	Niewystarczająca skuteczność	160 (66,7)	159 (67,1)	155 (67,1)	159 (66,8)
	Niska tolerancja leku	65 (27,1)	64 (27,0)	56 (24,2)	68 (28,6)
	Niewystarczająca skuteczność oraz niska tolerancja leku	28 (11,7)	31 (13,1)	25 (10,8)	26 (10,9)

<b>SCORPIO (Khullar 2013a, 2013b) [104, 105]</b>					
Średni czas trwania objawów OAB (SD) [mies.]		78,7 (85,68)	85,3 (95,24)	76,3 (93,40)	76,9 (92,15)
<b>Populacja FAS-I^^</b>					
Typ OAB, n (%)	Nietrzymanie moczu wyłącznie z parcia naglącego	143 (48,8)	140 (49,8)	142 (47,3)	156 (53,6)
	Parcie naglące z częstomoczem	59 (20,1)	43 (15,3)	65 (21,7)	47 (16,2)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych (wysiłkowe oraz z parcia naglącego, gdzie parcie naglące było czynnikiem dominującym)	91 (31,1)	98 (34,9)	93 (31,0)	88 (30,2)
Zabieg chirurgiczny z powodu OAB w wywiadzie, n (%)		29 (9,9)	22 (7,8)	11 (3,7)	14 (4,8)
Leczenie farmakologiczne z powodu OAB w wywiadzie, n (%)		164 (56,0)	167 (59,4)	160 (53,3)	167 (57,4)
Przyczyny przerwania dotychczasowego leczenia farmakologicznego, n (%)***	Niewystarczająca skuteczność	105 (64,0)	121 (72,5)	102 (63,8)	112
	Niska tolerancja leku	50 (30,5)	45 (26,9)	44 (27,5)	46 (27,5)
Średni czas trwania objawów OAB (SD) [mies.]		84,6 (89,59)	96,5 (97,67)	80,9 (95,03)	90,4 (105,08)
<b>INTERWENCJA</b>					
<b>Interwencja badana:</b> mirabegron p.o. w dawce 50 mg lub 100 mg raz dziennie lub tolterodynę SR p.o. w dawce 4 mg raz dziennie; <b>Interwencja kontrolna:</b> placebo p.o. raz dziennie					
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>					
<b>Uwzględnione punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ocena skuteczności w podgrupie chorych leczonych w II linii (średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu oraz średnia zmiana częstości mikcji);</li> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem;</li> </ul> <b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy;</li> <li>⊗ ocena bezpieczeństwa w innej grupie chorych niż grupa badana i grupa kontrolna PLC..</li> </ul>					
<b>UWAGI</b>					
Do analizy włączono dodatkowo <i>Raport STA</i> oraz publikacje <i>Nitti 2013b</i> , <i>Nitti 2014</i> oraz <i>Wagg 2014</i> , w których dla punktów końcowych niedostępnych w badaniach pierwotnych przedstawiono wyniki 3 badań randomizowanych, w tym badania <i>SCORPIO</i> . <i>Raport STA</i> wykorzystano w celu uzupełnienia wyników dla oceny skuteczności a pozostałe publikacje stanowiły uzupełnienie oceny bezpieczeństwa.					

\*badanie oceniało MIR w dawce 50 mg i 100 mg, jednak wyniki dla dawki 100 mg nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia

---

\*\*aktywną kontrolą zastosowaną w badaniu była tolterodyna w dawce 4 mg, jednak wyniki dla tej interwencji nie zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu, ponieważ ich ocena nie była jego celem, przez co nie spełniły one kryteriów włączenia

\*\*\*chorzy mogli wybrać więcej niż jedną odpowiedź

^dane dla populacji FAS: N=473 w grupie MIR 50 mg, N=478 w grupie MIR 100 mg, N=475 w grupie TOL 4 mg oraz N=480 w grupie PLC

^dane dla populacji FAS-I: N= N=293 w grupie MIR 50 mg, N=281 w grupie MIR 100 mg, N=300 w grupie TOL 4 mg oraz N=291 w grupie PLC

---

### 10.6.1.7. Badanie SYMPHONY

#### SYMPHONY (publikacja Abrams 2014) [90]

##### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, prowadzone w grupach równoległych, wielośrodkowe**

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja do 1 z 12 grup w stosunku 2:2:2:2:1:1:1:1:1:1:1:1 stosujących leczenie skojarzone w 6 grupach (SOL 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg + MIR 25 mg lub 50 mg), monoterapię w 5 grupach (SOL 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg, lub MIR w dawce 25 mg lub 50 mg) oraz 1 grupę otrzymującą PLC. Randomizacja została przeprowadzona za pomocą interaktywnego, centralnego systemu rozpoznawania ze stratyfikacją na podstawie płci, kategorii wiekowej (<65 r.ż. i ≥65 r.ż.) oraz regionu geograficznego (zachodnia Europa i wschodnia Europa).

**Zaślepienie:** pojedyncze w okresie wstępnym badania trwającym 2 tyg. (ang. *run-in*), a następnie podwójne w czasie kolejnych 12 tygodni trwania badania;

**Opis metody zaślepienia:** podczas wstępnego okresu badania, gdy uczestnicy otrzymywali placebo jedynie oni nie byli świadomi zastosowanej terapii. W trakcie fazy leczenia wszystkie opakowania leków były opatrzone nadrukami z numerem leku. Numery przypisane były do każdego chorego w elektronicznym systemie raportowym. Chorzy otrzymywali 3 tabletki dziennie: SOL (w dawce 2,5 mg, 5,0 mg lub 10 mg) lub PLC, MIR w dawce 25 mg lub PLC oraz MIR w dawce 50 mg lub PLC. Zarówno chorzy jak i personel medyczny nie byli świadomi przypisanej do chorego terapii, poza wyjątkowymi okolicznościami związanymi z koniecznością ujawnienia terapii. W celu zapewnienia zaślepienia tabletki zawierające leki oraz placebo, a także ich opakowania były nierozróżnialne dzięki zastosowaniu podwójnego maskowania;

**Opis utraty chorych z badania:** w czasie trwania badania łącznie utracono 67 z 1306 (5,1%) chorych w tym 27 (2,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 18 (1,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 14 (1,1%) chorych z powodu naruszenia protokołu, 3 (0,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 2 (0,2%) chorych z innych powodów. Autorzy nie podają liczby utraconych chorych w poszczególnych grupach;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, w ramach oceny zmiany objętości moczu oddawanego podczas mikcji oraz średniej liczby mikcji w ciągu doby analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku w fazie zaślepienia badania oraz u których przeprowadzono badania skuteczności w momencie rozpoczęcia badania oraz co najmniej 1 raz w trakcie badania. W ramach oceny częstości nietrzymania moczu w ciągu doby uwzględniono wszystkich chorych z populacji FAS, u których wystąpił co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu w pomiarach początkowych. Natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę badanego leku w fazie podwójnego zaślepienia;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Astellas Pharma Inc.;

**Liczba ośrodków:** b/d;

**Okres obserwacji:** 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. *run-in*), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p = 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*

##### POPULACJA

**W badaniu selekcja chorych została przeprowadzona wieloetapowo. Dla każdego z 3 etapów selekcji przedstawiono oddzielne kryteria włączenia i wykluczenia chorych.**

**Wizyta pierwsza – screening:**

**Kryteria włączenia:**

- ⊕ chorzy w wieku  $\geq 18$  lat;
- ⊕ indeks masy ciała między 18 a 35 kg/m<sup>2</sup> oraz całkowita masa ciała między 50 a 95 kg;
- ⊕ świadoma zgoda na udział we wszystkich procedurach wiążących się z udziałem w badaniu zatwierdzona przez niezależną komisję etyczną;
- ⊕ chęć oraz zdolność chorego do prawidłowego wypełniania dzienniczka mikcji i kwestionariuszy oraz do pomiaru sił i zapisu sił vitalnych w domu w określonych punktach czasowych przy użyciu sprzętu

**SYMPHONY (publikacja Abrams 2014) [90]**

dostarczanego przez personel biorący udział w badaniu;

- ⊗ objawy OAB (nieztrzymanie moczu, naglące parcie, częste oddawanie moczu) od co najmniej 3 miesięcy.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ ciąża, karmienie piersią oraz planowane próby poczęcia w trakcie trwania badania;
- ⊗ obecność klinicznie istotnej przeszkody podpęcherzowej z ryzykiem zatrzymania moczu (w ocenie badacza);
- ⊗ objętość moczu zalegającego po mikcji (>150 ml);
- ⊗ obecność klinicznie istotnego wysiłkowego nieztrzymania moczu lub nieztrzymania moczu z przyczyn mieszanych - wysiłkowe oraz z parcia naglącego, gdzie „wysiłek” był czynnikiem dominującym określonym przez badacza;
- ⊗ nadreaktywność wypieracza z przyczyn neurologicznych;
- ⊗ obecność stałego cewnikowania lub samodzielne czasowe cewnikowanie;
- ⊗ neuropatia cukrzycowa;
- ⊗ przewlekłe zakażenie tj., śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, kamienie w pęcherzu, radioterapia miednicy w wywiadzie, nowotwory narządów miednicy obecnie lub w wywiadzie;
- ⊗ zabiegi w obrębie dolnych dróg moczowych lub w dolnym obszarze miednicy w wywiadzie (z wyjątkiem cystoskopii);
- ⊗ podawanie leków dopęcherzowo w czasie ostatnich 12 miesięcy (m.in. toksyna botulinowa);
- ⊗ niekontrolowana jaskra, retencja w drogach moczowych lub żołądka, ciężka postać wrzodziejącego zespołu jelita grubego lub choroby Crohna, ostre rozdęcie okrężnicy, miastenia grasicy lub inne przypadki, które uniemożliwiają zastosowanie leków antycholinergicznych;
- ⊗ istotnie kliniczne choroby sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed screeningiem;
- ⊗ terapie nefarmakologiczne włączając terapie elektrostymulujące (z wyjątkiem programu ćwiczenia pęcherza lub ćwiczeń mięśni dna miednicy, które zostały rozpoczęte więcej niż 30 dni przed screeningiem);
- ⊗ terapia lekami przeznaczonymi do leczenia OAB lub lekami zabronionymi do stosowania;
- ⊗ znana lub podejrzana nadwrażliwość na solifenacyd, mirabegron lub inne składnik stosowanego leku;
- ⊗ choroby neurologiczne lub wady mające znaczący wpływ na funkcje pęcherza;
- ⊗ ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe  $\geq 180$  mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe  $\geq 110$  mm Hg);
- ⊗ udział w innym badaniu lub stosowaniu terapii jakimkolwiek lekiem lub urządzeniem stosowanym w badaniu w ciągu 30 dni (90 dni w Wielkiej Brytanii) lub w innym terminie określonym przez przepisy lokalne w przypadku gdy byłby dłuższy przed skryningiem.

**Wizyta 2 – okres run-in z PLC**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ spełnianie wszystkich kryteriów włączenia oraz niespełnianie żadnego kryterium wykluczenia obowiązującego przy pierwszej wizycie.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ objawy zakażenia układu moczowego (liczba bakterii w moczu >100 000 kolonii bakterii [cfu/ml]). Chory może zostać włączony do badania w przypadku skutecznego wyleczenia zakażenia układu moczowego (wynik ujemny na obecność bakterii w moczu potwierdzony wynikami badań laboratoryjnych), jednak chory musi zostać powtórnie przebadany podczas wizyty przed skryningiem wcześniej niż 28 dni przed drugą wizytą;
- ⊗ wydłużenie odcinka QT >450 msec lub ryzyko zespołu długiego QT (obecność zespołu długiego QT w wywiadzie rodzinnym, hipokaliemia) lub stosowanie leków używanych w leczeniu zespołu długiego QT;
- ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy >150  $\mu\text{mol/l}$  lub 2-krotne przekroczenie górnej granicy normy stężenia AST lub ALT lub 3-krotne przekroczenie górnej granicy normy stężenia GGTP oceniane w badaniach przesiewowych za wartość istotną klinicznie w wartościach laboratoryjnych.

**Wizyta 3 – przed randomizacją do grup**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ spełnianie wszystkich kryteriów włączenia oraz niespełnianie żadnego kryterium wykluczenia

**SYMPHONY (publikacja Abrams 2014) [90]**

obowiązującego przy pierwszej wizycie;

- ⊗ średnia częstość mikcji większa lub równa 8 w ciągu doby w trakcie prowadzenia 3-dniowego dzienniczka mikcji (z wykluczeniem epizodów nietrzymania moczu);
- ⊗ co najmniej jeden epizod parcia naglącego (stopień 3 lub 4), z lub bez nietrzymania moczu, podczas 24-godzinnego okresu notowania informacji dot. mikcji.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ łączna średnia dzienna objętość moczu przekraczająca 3 000 ml podczas okresu notowania informacji dot. mikcji;
- ⊗ ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe  $\geq 180$  mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe  $\geq 110$  mm Hg).

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:** chorzy w 11 grupach otrzymywali doustnie raz dziennie: leczenie skojarzone w 6 grupach (SOL 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg + MIR 25 mg lub 50 mg) lub monoterapię w 4 grupach (SOL 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg, lub MIR w dawce 25 mg). Chorzy otrzymywali dziennie 3 tabletki, w zależności od przydziału do grupy: SOL w dawce 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg lub PLC, MIR 25 mg lub PLC oraz MIR 50 mg lub PLC;

**Interwencja kontrolna:** chorzy otrzymali raz dziennie placebo doustnie przez okres 12 tygodni, chorzy otrzymywali 3 tabletki placebo

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Uwzględnione punkty końcowe:**

- ⊗ punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem;

**Nieuwzględnione punkty końcowe:**

- ⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy;
- ⊗ ocena bezpieczeństwa w innej grupie chorych niż grupa badana i grupa kontrolna PLC.



Dane demograficzne (badanie SYMPHONY)													
Parametr	Grupa badana (MIR 50)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (MIR 25)	Grupa badana (SOL 2,5)	Grupa badana (SOL 5)	Grupa badana (SOL 10)	Grupa badana (SOL 2,5 + MIR 25)	Grupa badana (SOL 2,5 + MIR 50)	Grupa badana (SOL 5 + MIR 25)	Grupa badana (SOL 5 + MIR 50)	Grupa badana (SOL 10 + MIR 25)	Grupa badana (SOL 10 + MIR 50)	
Dane demograficzne dla grupy SAF^													
Liczba chorych	78	81	77	79	156	78	149	149	144	153	81	81	
Liczba mężczyzn, n (%)	26 (33,3)	27 (33,3)	25 (32,5)	28 (35,4)	53 (34,0)	25 (32,1)	49 (32,9)	49 (32,9)	49 (34,0)	52 (34,0)	29 (35,8)	27 (33,3)	
Średni wiek (SD) [lata]	53,4 (14,0)	54,6 (13,4)	55,2 (14,5)	56,1 (11,7)	54,2 (15,5)	55,0 (12,8)	55,8 (13,7)	53,7 (14,6)	55,0 (14,6)	54,1 (14,1)	56,5 (12,3)	55,5 (13,8)	
Rasa biała, n (%)	78 (100,0)	81 (100,0)	77 (100,0)	78 (98,7)	156 (100,0)	77 (98,7)	149 (100,0)	148 (99,3)	143 (99,3)	153 (100,0)	81 (100,0)	81 (100,0)	
Dane dotyczące parametrów OAB dla grupy FAS^^													
Liczba chorych	77	80	76	77	150	76	146	147	141	150	78	80	
Typ OAB, n (%)	Nietrzymanie moczu z parcia naglącego	18 (23,4)	14 (17,5)	27 (35,5)	17 (22,1)	38 (25,3)	19 (25,0)	40 (27,4)	33 (22,4)	35 (24,8)	35 (23,3)	22 (28,2)	20 (25,0)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych	10 (13,0)	9 (11,3)	8 (10,5)	10 (13,0)	25 (16,7)	11 (14,5)	21 (14,4)	19 (12,9)	18 (12,8)	18 (12,0)	13 (16,7)	10 (12,5)
	Częstomocz/pacie naglące bez nietrzymania moczu	48 (62,3)	55 (68,8)	40 (52,6)	49 (63,6)	86 (57,3)	46 (60,5)	84 (57,5)	94 (63,9)	88 (62,4)	97 (64,7)	43 (55,1)	49 (61,3)
Leczenie farmakologiczne z powodu OAB w wywiadzie, n (%)	38 (49,4)	40 (50,0)	42 (55,3)	29 (37,7)	70 (46,7)	29 (38,2)	73 (50,0)	65 (44,2)	64 (45,4)	71 (47,3)	42 (53,8)	40 (50,0)	

Dane demograficzne (badanie SYMPHONY)												
Parametr	Grupa badana (MIR 50)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (MIR 25)	Grupa badana (SOL 2,5)	Grupa badana (SOL 5)	Grupa badana (SOL 10)	Grupa badana (SOL 2,5 + MIR 25)	Grupa badana (SOL 2,5 + MIR 50)	Grupa badana (SOL 5 + MIR 25)	Grupa badana (SOL 5 + MIR 50)	Grupa badana (SOL 10 + MIR 25)	Grupa badana (SOL 10 + MIR 50)
Średnia liczba mikcji w ciągu 24h (SD)	10,8 (2,3)	10,4 (2,0)	11,3 (2,6)	11,1 (3,1)	11,4 (3,2)	11,3 (2,9)	11,2 (3,6)	11,0 (2,3)	10,9 (2,3)	11,3 (3,1)	11,1 (2,2)	11,2 (2,4)
Średnia objętość zatrzymanego moczu (SD) [ml]	154,9 (50,0)	157,0 (52,8)	153,4 (56,4)	159,1 (52,0)	145,5 (59,9)	148,8 (53,1)	158,1 (61,6)	149,8 (50,2)	153,5 (54,2)	153,5 (52,0)	140,1 (51,2)	155,9 (62,2)
Średnia liczba epizodów parcia naglącego w ciągu 24h (SD)	6,6 (4,0)	5,3 (3,1)	6,3 (3,3)	6,3 (3,9)	6,4 (4,2)	6,4 (4,6)	6,1 (3,7)	6,8 (3,4)	6,2 (3,9)	6,5 (4,2)	6,9 (4,3)	6,9 (4,3)
Średni poziom epizodów parcia naglącego (SD)	2,6 (0,5)	2,4 (0,5)	2,5 (0,4)	2,5 (0,5)	2,5 (0,5)	2,5 (0,5)	2,5 (0,4)	2,6 (0,4)	2,5 (0,5)	2,5 (0,4)	2,6 (0,5)	2,5 (0,5)
Średnia liczba epizodów parcia nocnego w ciągu 24h (SD)	2,3 (1,5)	2,2 (1,6)	2,2 (1,4)	2,5 (1,9)	2,2 (1,4)	2,5 (1,9)	2,6 (2,2)	2,1 (1,2)	2,3 (1,4)	2,3 (1,3)	2,7 (2,6)	2,4 (2,0)
Średni czas trwania objawów OAB (SD) [mies.]	57,3 (66,9)	48,5 (38,6)	60,6 (68,6)	55,1 (60,4)	62,9 (79,5)	53,5 (57,3)	56,7 (68,6)	57,0 (67,3)	55,8 (85,4)	57,8 (82,2)	65,8 (102,3)	58,0 (80,4)
Dane dotyczące parametrów OAB dla grupy FAS <sup>^^^</sup>												
Liczba chorych	18	17	13	15	35	15	35	33	32	24	24	20
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24h (SD) <sup>^^</sup>	1,3 (1,0)	0,9 (0,8)	1,9 (1,6)	1,8 (1,2)	1,3 (1,2)	1,4 (1,3)	1,3 (1,1)	1,1 (0,8)	1,2 (1,1)	1,2 (1,2)	1,5 (1,2)	1,3 (0,9)

<sup>^</sup>SAF – ang. *safety analysis set* - chorzy, włączeni do analizy bezpieczeństwa, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku

<sup>^^</sup>FAS – ang. *full analysis set* – chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku w fazie zaślepionej badania oraz u których przeprowadzono badania skuteczności w momencie rozpoczęcia badania oraz co najmniej 1 raz w trakcie badania

<sup>^^^</sup>FAS-I – chorzy, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku, u których wystąpił co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu w pomiarach początkowych

### 10.6.1.8. Badanie SYNERGY

**SYNERGY** (publikacje *Herschorn 2017* [102], *Robinson 2017* [116], *Weber 2018* [119], *White 2018* [120])

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe, III fazy**

**W publikacji *Weber 2018* przedstawiono informacje dotyczące badania przeprowadzonego na podgrupie chorych uczestniczących w badaniu SYNERGY – badanie ABPM**

**Opis metody randomizacji:** nie. randomizacja w stosunku 2:2:1:1:1 do grup stosujących odpowiednio terapię skojarzoną SOL 5 mg + MIR 25 mg, SOL 5 mg + MIR 50 mg, MIR w dawce 25 mg, MIR w dawce 50 mg, SOL w dawce 5 mg oraz PLC. Dokonano stratyfikacji względem płci, grupy wiekowej (<65 lat, ≥65 lat), regionu geograficznego oraz poprzednio stosowanego leczenia OAB (tak/nie definiowanego jako przyjmowanie jakiegokolwiek leczenia farmakologicznego na OAB w dowolnym czasie w przeszłości).

**Zaślepienie:** tak, pojedyncze w okresie run-in (4 tygodnie) oraz podwójne w czasie trwania badania (12 tygodni);

**Opis metody zaślepienia:** b/d;

**Opis utraty chorych z badania:** w czasie trwania badania łącznie utracono 341 (9,7%) z 3527 zrandomizowanych do badania chorych:

- w grupie MIR 50 utracono łącznie 50 (11,4%) z 437 chorych, w tym 23 (5,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 12 (2,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (0,9%) chorych utracono z okresu obserwacji, 3 (0,7%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, 4 (0,9%) chorych z innych przyczyn oraz 4 (0,9%) chorych zrandomizowano do badania, jednak nie otrzymali żadnej dawki leku;
- w grupie MIR 25 utracono łącznie 44 (10,0%) z 441 chorych, w tym 27 (6,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (1,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (0,5%) chorych utracono z okresu obserwacji, 2 (0,5%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz 5 (1,1%) chorych zrandomizowano do badania, jednak nie otrzymali żadnej dawki leku;
- w grupie SOL 5 utracono łącznie 37 (8,5%) z 434 chorych, w tym 9 (2,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (0,5%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 16 (3,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,5%) chorych utracono z okresu obserwacji, 5 (1,2%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, 1 (0,2%) chorego z innych przyczyn oraz 2 (0,5%) chorych zrandomizowano do badania, jednak nie otrzymali żadnej dawki leku;
- w grupie SOL 5 + MIR 25 utracono łącznie 82 (9,3%) z 885 chorych, w tym 21 (2,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (0,5%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 33 (3,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 9 (1,0%) chorych utracono z okresu obserwacji, 9 (1,0%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz 6 (0,7%) chorych zrandomizowano do badania, jednak nie otrzymali żadnej dawki leku;
- w grupie SOL 5 + MIR 50 utracono łącznie 85 (9,6%) z 883 chorych, w tym 26 (2,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,1%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia, 34 (3,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,3%) chorych utracono z okresu obserwacji, 4 (0,5%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, 4 (0,5%) z innych przyczyn oraz 13 (1,5%) chorych zrandomizowano do badania, jednak nie otrzymali żadnej dawki leku;
- w grupie PLC utracono łącznie 43 (9,6%) z 447 chorych, w tym 13 (2,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,2%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia, 21 (4,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (0,9%) chorych utracono z okresu obserwacji, 2 (0,4%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz 2 (0,4%) chorych zrandomizowano do badania, jednak nie otrzymali żadnej dawki leku.

W publikacji *Weber 2018* podano informację, że spośród 953 chorych zakwalifikowanych do badania ABPM wykluczono 238 (24,8) chorych ze względu na brak pomiarów na początku udziału w badaniu i/lub po randomizacji).

**Skala Jadad:** 3/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, w ramach oceny skuteczności analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, określonych jako populacja FAS, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar mikcji co najmniej 1 raz w ramach badań początkowych oraz co najmniej jeden raz w trakcie badań. W ramach oceny nietrzymania moczu uwzględniono wszystkich chorych, których zakwalifikowano do populacji z tym problemem. Analiza pierwszorzędnowych punktów końcowych została przeprowadzona dla populacji PP, a dodatkowa analiza wrażliwości została wykonana dla populacji FAS.

**SYNERGY (publikacje Herschorn 2017 [102], Robinson 2017 [116], Weber 2018 [119], White 2018 [120])**

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę badanego leku.

W przypadku wyników publikacji Weber 2018 – analiza *per protocol*

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Astellas Pharma Inc.;

**Liczba ośrodków:** 435 ośrodków w 42 krajach;

**Okres obserwacji:** 4 tygodnie okresu wstępnego pojedynczo zaślepionego badania (tzw. *run-in*), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni podwójnie zaślepionego okresu leczenia, po którym następują 2 tygodnie badania *run-out*, w którym chorzy otrzymywali PLC;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*;

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊛ dorośli chorzy ( $\geq 18$  lat) z mokrym OAB (parcie naglące, częstomocz oraz nietrzymanie moczu) trwającym  $\geq 3$  miesiące;
- ⊛ dobową średnią liczbą mikcji  $\geq 8$ ;
- ⊛ dobową średnią liczbą epizodów parcia naglącego  $\geq 1$ ;
- ⊛ odnotowana w dzienniczku mikcji średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu tygodnia  $\geq 3$ ;

**Kryteria wykluczenia (na etapie screeningu):**

**1. Na etapie skryningu:**

- ⊛ klinicznie istotne hamowanie przepływu moczu z ryzykiem zatrzymania moczu;
- ⊛ objętość wydalanego moczu  $> 150$  ml;
- ⊛ obecność klinicznie istotnego wysiłkowego nietrzymania moczu lub nietrzymania moczu z przyczyn mieszanych – wysiłkowe oraz z parcia naglącego, gdzie „wysiłek” był czynnikiem dominującym określonym przez badacza;
- ⊛ neurologiczna przyczyna nadreaktywności wypieczara;
- ⊛ cewnik założony na stałe / praktykowanie okresowego samocewnikowania;
- ⊛ chroniczne zapalenie, np. zespół bolesnego pęcherza, śródmiąższowe zapalenie pęcherza;
- ⊛ leczenie dopęcherzowe  $\leq 12$  miesięcy przed rozpoczęciem badań, np. za pomocą toksyny botulinowej;
- ⊛ niekontrolowana jaskra z wąskim kątem przesączania, zatrzymanie moczu, zatrzymanie treści żołądkowej, wrzodziejące zapalenie jelita grubego o ciężkim nasileniu, choroba Crohn’a, ostre rozdęcie okrężnicy, miastenia lub inne przeciwwskazania do stosowania leków antycholinergicznyc;
- ⊛ klinicznie istotne choroby układu sercowo-naczyniowego lub naczyń mózgowych;
- ⊛ średnie wydłużenie odcinka QT  $> 450$  msec u mężczyzn lub  $> 470$  msec u kobiet stwierdzone na podstawie badania EKG przeprowadzonego 3 razy lub ryzyko wystąpienia wydłużenia;
- ⊛ klinicznie istotne zaburzenia EKG;
- ⊛ nadciśnienie tętnicze o ciężkim nasileniu (średnie skurczowe ciśnienie krwi  $\geq 180$  mmHg oraz rozkurczowe  $\geq 110$  mmHg);
- ⊛ zaburzenia wątrobowe o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (B lub C w skali Child Pugh);
- ⊛ ciężkie zaburzenia nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej GFR<sup>23</sup>  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>);
- ⊛ obecne lub istniejące wcześniej nowotwory miednicy. Chorzy z nowotworem innym niż miednicy w wywiadzie zostali uznani jako spełniający kryteria włączenia pod warunkiem przejścia z powodzeniem terapii i pozostania wolnym od choroby przynajmniej przez ostatnie 5 lat. Chorzy z usuniętym całkowicie rakiem podstawnomórkowym lub płaskonabłonkowym skóry lub całkowicie usuniętym rakiem szyjki macicy *in situ*, również mogli zostać uznani jako spełniający kryteria włączenia;
- ⊛ chorzy otrzymujący terapię niefarmakologiczną na OAB w tym elektrostymulację (z wyjątkiem treningu pęcherza oraz ćwiczeń mięśni dna miednicy, które rozpoczęto  $> 30$  dni przed fazą przesiewową);

<sup>23</sup> ang. *glomerular filtration rate* – wskaźnik filtracji kłębuszkowej

**SYNERGY (publikacje Herschorn 2017 [102], Robinson 2017 [116], Weber 2018 [119], White 2018 [120])**

- ⊗ chorzy stosujący leki przeznaczone do leczenia OAB lub inne zabronione leki;
- ⊗ znana lub podejrzewana nadwrażliwość na solifenacynę, mirabegron lub jakąkolwiek z substancji pomocniczych;
- ⊗ stosowanie terapii badanej w ciągu ostatnich 28 dni lub w ciągu ostatnich 5 okresów połowicznych leku (w zależności, który okres jest dłuższy);
- ⊗ nadużywanie alkoholu lub narkotyków obecnie lub w przeszłości;
- ⊗ jakakolwiek choroba, która w opinii badacza czyni chorego nieodpowiednim do uczestnictwa w badaniu;
- ⊗ pracownicy Astellas Pharma Inc. lub osoby postronne związane z zespołem badawczym lub zespołem badań klinicznych.

**2. Na etapie randomizacji:**

- ⊗ zapalenie dróg moczowych (posiew moczu zawierający >100,000 cfu/mL). Po udanym leczeniu chory może ponownie zostać poddany screeningowi;
- ⊗ chorzy spełniający co najmniej jedno kryterium wykluczenia podczas pierwszej wizyty;
- ⊗ odnotowana w dzienniczku mikcji średnia całkowita dobowo objętość oddawanego moczu >3000 ml;
- ⊗ wyniki badań laboratoryjnych pochodzące z próbek z wizyty screeningowej: kreatynina w surowicy >150 μmol/L, AST i/lub ALT >2 x ULN, lub GGT >3 x ULN, lub stężenie bilirubiny całkowitej >2 ULN.

**Kryteria włączenia do badania w ramach badania głównego SYNERGY (opisane w publikacji Weber 2018):**

- ⊗ chorzy włączeni do badania SYNERGY;
- ⊗ wyrażający chęć i zdolni do wykonywania ambulatoryjnie pomiarów ciśnienia krwi przez 24 godziny oraz mający możliwość odbycia 3 dodatkowych wizyt klinicznych w czasie trwania badania;

**Dodatkowe kryteria wykluczenia z badania w ramach badania głównego SYNERGY (opisane w publikacji Weber 2018):**

- ⊗ spoczynkowe skurczowe ciśnienie krwi co najmniej 160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi co najmniej 95 mmHg;
- ⊗ tętno w spoczynku niższe niż 45 lub wyższe niż 90 uderzeń na minutę;
- ⊗ przewlekłe migotanie przedsionków (wpływa negatywnie na możliwość dokonania precyzyjnego ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia krwi);
- ⊗ udokumentowana żylna zakrzepica kończyn górnych;
- ⊗ kobiety po mastektomii po stronie niedominującego ramienia.

**Dane demograficzne (badanie główne SYNERGY)**

Parametr		Grupa badana (MIR 50)	Grupa badana (MIR 25)	Grupa badana (SOL 5)	Grupa badana (SOL 5 + MIR 25)	Grupa badana (SOL 5 + MIR 50)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		422	423	423	853	848	429
Mężczyźni, n (%)		99 (23,5)	96 (22,7)	92 (21,7)	197 (23,1)	197 (23,2)	102 (23,8)
Średni wiek, (SD) [lata]		56,7 (13,3)	56,9 (13,6)	58,2 (12,8)	57,1 (13,9)	57,6 (13,4)	57,9 (13,0)
Grupa wiekowa, n (%)	≥65 lat	131 (31,0)	139 (32,9)	138 (32,6)	283 (33,2)	285 (33,6)	146 (34,0)
	≥75 lat	32 (7,6)	32 (7,6)	35 (8,3)	70 (8,2)	70 (8,3)	38 (8,9)
Rasa, n (%)	Biała	336 (79,6)	331 (78,3)	335 (79,2)	678 (79,5)	680 (80,2)	346 (80,7)
	Czarna lub afroamerykańska	8 (1,9)	17 (4,0)	13 (3,1)	34 (4,0)	28 (3,3)	14 (3,3)
	Azjatycka	68 (16,1)	69 (16,3)	66 (15,6)	123 (14,4)	123 (14,5)	60 (14,0)
	Inna	6 (1,4)	4 (0,9)	6 (1,4)	15 (1,8)	12 (1,4)	5 (1,2)
	Nieznana	4 (0,9)	2 (0,5)	3 (0,7)	3 (0,4)	5 (0,6)	4 (0,9)
Średni wskaźnik masy		28,33 (6,7)	28,19	28,46	28,59	28,60	28,72



<b>SYNERGY (publikacje Herschorn 2017 [102], Robinson 2017 [116], Weber 2018 [119], White 2018 [120])</b>						
	badana (MIR 50)	badana (MIR 25)	badana (SOL 5)	badana (SOL 5 + MIR 25)	badana (SOL 5 + MIR 50)	kontrolna (PLC)
Liczba chorych	87	85	86	176	189	92
Średni wiek, (SD) [lata]	56,4 (b/d)	56,3 (b/d)	58,9 (b/d)	56,2 (b/d)	57,4 (b/d)	55,7 (b/d)
Mężczyźni, n (%)	21 (24,1)	20 (23,5)	15 (17,4)	39 (22,2)	41 (21,7)	21 (22,8)
Średnia masa ciała, (SD) [kg]	78,1 (16,1)	74,7 (17,0)	78,2 (17,6)	78,6 (16,0)	78,8 (15,8)	80,4 (17,6)
Średnie BMI, (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	28,2 (5,1)	27,2 (5,5)	28,6 (5,4)	28,8 (5,6)	28,9 (5,4)	29,1 (5,9)
Otyłość, n (%)	5 (5,7)	2 (2,4)	7 (8,1)	7 (4,0)	12 (6,3)	6 (6,5)
Zaburzenia naczyniowe, n (%)	28 (32,2)	34 (40,0)	42 (48,8)	89 (50,6)	83 (43,9)	38 (41,3)
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	26 (29,9)	34 (40,0)	40 (46,5)	85 (48,3)	77 (40,7)	37 (40,2)
Zaburzenia serca, n (%)	5 (5,7)	8 (9,4)	9 (10,5)	19 (10,8)	16 (8,5)	8 (8,7)
Niedokrwienie mięśnia sercowego, n (%)	1 (1,1)	3 (3,5)	6 (7,0)	6 (3,4)	4 (2,1)	3 (3,3)
Dusznicza bolesna, n (%)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,1)	3 (1,6)	0 (0,0)
Kołatanie serca, n (%)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (1,1)
Choroba wieńcowa, n (%)	0 (0,0)	2 (2,4)	1 (1,2)	1 (0,6)	2 (1,1)	0 (0,0)
Hipercholesterolemia, n (%)	15 (17,2)	8 (9,4)	17 (19,8)	36 (20,5)	37 (19,6)	13 (14,1)
Cukrzyca, n (%)	4 (4,6)	2 (2,4)	3 (3,5)	7 (4,0)	5 (2,6)	6 (6,5)
Liczba chorych leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, n (%)	10 (11,5)	13 (15,3)	15 (17,4)	31 (17,6)	32 (16,9)	14 (15,2)
Liczba chorych leczonych antagonistami angiotensyny II, n (%)	4 (4,6)	6 (7,1)	9 (10,5)	14 (8,0)	12 (6,3)	7 (7,6)
<b>INTERWENCJA</b>						
<b>Interwencja badana:</b> w zależności od przydziału do grupy chorzy otrzymywali p.o. raz dziennie odpowiednio: MIR 50 mg, MIR 25 mg, SOL 5 mg, SOL 5 mg + MIR 25 mg lub SOL 5 mg + MIR 50 mg;						
<b>Interwencja kontrolna:</b> placebo p.o. raz dziennie						
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>						
<b>Uwzględnione punkty końcowe:</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem;</li> </ul>						
<b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy;</li> <li>⊗ ocena bezpieczeństwa w innej grupie chorych niż grupa badana i grupa kontrolna PLC.</li> </ul>						

\*dane dla N=422;

\*\*dane z 7-dniowego dzienniczka mikcji

---

<sup>^</sup>dla danych N=411 w grupie MIR 50 mg; N=410 w grupie MIR 25 mg, N=415 w grupie SOL 5 mg, N= 827 w grupie SOL 5 mg + MIR 25 mg, N=827 w grupie SOL 5 mg + MIR 50 mg oraz N=418 w grupie PLC

<sup>^^</sup> dla danych N=409 w grupie MIR 50 mg; N=407 w grupie MIR 25 mg, N=413 w grupie SOL 5 mg, N=823 w grupie SOL 5 mg + MIR 25 mg, N=824 w grupie SOL 5 mg + MIR 50 mg oraz N=414 w grupie PLC

<sup>^^^</sup> dla danych N=405 w grupie MIR 50 mg; N=407 w grupie MIR 25 mg, N=414 w grupie SOL 5 mg, N=823 w grupie SOL 5 mg + MIR 25 mg, N=822 w grupie SOL 5 mg + MIR 50 mg oraz N=415 w grupie PLC

<sup>†</sup> dla danych N=411 w grupie MIR 50 mg; N=409 w grupie MIR 25 mg, N=415 w grupie SOL 5 mg, N=827 w grupie SOL 5 mg + MIR 25 mg, N=826 w grupie SOL 5 mg + MIR 50 mg oraz N=417 w grupie PLC

<sup>‡</sup> dla danych N=356 w grupie MIR 50 mg; N=344 w grupie MIR 25 mg, N=352 w grupie SOL 5 mg, N=710 w grupie SOL 5 mg + MIR 25 mg, N=704 w grupie SOL 5 mg + MIR 50 mg oraz N=368 w grupie PLC

---



### 10.6.1.9. Badanie Yamaguchi 2014

Yamaguchi 2014 [123]
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, w grupach równoległych, z kontrolą aktywną* oraz placebo</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1, po 6 osób w bloku, do grup stosujących MIR w dawce 50 mg, TOL w dawce 4 mg oraz PLC.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> pojedyncze w okresie wstępnym badania trwającym 2 tyg. (tzw. <i>run-in</i>) a następnie podwójne w kolejnych 12 tyg. trwania badania + 2 tyg. okresu obserwacji;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> podczas okresu <i>run-in</i> chorzy otrzymywali raz dziennie jedną tabletkę MIR placebo oraz jedną kapsułkę TOL placebo. Natomiast podczas dalszego okresu badania uczestnicy otrzymywali raz dziennie jedną tabletkę MIR oraz jedną kapsułkę TOL placebo (grupa aktywnego MIR) lub jedną tabletkę MIR placebo oraz jedną kapsułkę TOL (grupa aktywnej TOL)* lub jedną tabletkę MIR placebo oraz jedną kapsułkę TOL placebo (grupa PLC).</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, w czasie badania łącznie utracono 85 (7,5%) z 1139 zrandomizowanych do badania chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w grupie MIR 50 utracono łącznie 31 (8,2%) z 380 chorych, z czego 15 (3,9%) chorych utracono z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,1%) chorych z powodu niewystarczającej skuteczności leczenia, 8 (2,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,8%) z powodu naruszenia protokołu badania oraz 1 (0,3%) chorych z innych przyczyn;</li> <li>⊗ w grupie TOL 4 utracono łącznie 23 (6,1%) z 378 chorych, z czego 13 (3,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (0,5%) chorych z powodu niewystarczającej skuteczności leczenia, 1 (0,3%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,5%) z powodu naruszenia protokołu badania oraz 5 (1,3%) chorych z innych przyczyn;</li> <li>⊗ w grupie PLC utracono łącznie 31 (8,1%) z 381 chorych, z czego 9 (2,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (0,8%) chorych z powodu niewystarczającej skuteczności leczenia, 12 (3,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (1,3%) z powodu naruszenia protokołu badania oraz 2 (0,5%) chorych z innych przyczyn.</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku (w ramach oceny skuteczności wyniki dla populacji PP: analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których dostarczono dane przynajmniej jednej badanej zmiennej wyjściowo oraz raz w trakcie badania. W ramach oceny jakości życia (QOL) analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, u których była możliwość obliczenia wyniku przynajmniej jednej z dziewięciu badanych dziedzin oraz którzy przyjmowali leki co najmniej przez 14 dni);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Astellas Pharma, Inc.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 16 tygodni: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (<i>run-in</i>), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia oraz 2 tygodnie okresu obserwacji;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p>
POPULACJA
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy w wieku co najmniej 20 lat, u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 24 tygodni;</li> <li>⊗ średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby;</li> <li>⊗ co najmniej jeden epizod parcia naglącego na dobę i/lub co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu na dobę, podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dotyczących mikcji.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ łączna średnia dzienna objętość moczu przekraczająca 3000 ml podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dotyczących mikcji;</li> </ul>

Yamaguchi 2014 [123]			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ zdiagnozowane wysiłkowe nietrzymanie moczu;</li> <li>⊛ objętość zalegającego moczu po mikcji co najmniej 100 ml w czasie pomiaru przed badaniem.</li> </ul>			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana (MIR 50)	Grupa badana (TOL 4)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	369	368	368
Mężczyźni, n (%)	58 (15,7)	64 (17,4)	58 (15,8)
Średni wiek (SD) [lata]	58,3 (13,88)	58,3 (13,69)	58,2 (14,18)
Grupa wiekowa, n (%)	<65 lat	233 (63,1)	231 (62,8)
	≥65 lat	136 (36,9)	137 (37,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	55,12 (9,840)	56,54 (10,432)	55,32 (9,585)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	156,62 (7,669)	157,21 (7,677)	156,50 (7,875)
Nasilenie OAB, (średnia liczba mikcji), n (%)	<10	140 (37,9)	122 (33,2)
	≥10 do ≤15	199 (53,9)	220 (59,8)
	>15	30 (8,1)	26 (7,1)
Typ nietrzymania moczu, n (%)	Brak objawów	31 (8,4)	39 (10,6)
	Nietrzymanie moczu z powodu parcia naglącego	230 (62,3)	236 (64,1)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych	108 (29,3)	93 (25,3)
Nietrzymanie moczu (wizyta 2), n (%)	266 (72,1)	240 (65,2)	264 (71,1)
Średnia objętość oddanego moczu w wyniku nietrzymania, ml (SD)	8,45 (12,888)	10,44 (16,560)	8,99 (12,868)
Leczenie farmakologiczne z powodu OAB w wywiadzie, n (%)	233 (63,1)	240 (65,2)	240 (65,2)
Średni czas trwania objawów OAB (SD) [mies.]	70,0 (66,91)	76,5 (88,42)	76,5 (88,42)
Leczenie farmakologiczne towarzyszące, n (%)	266 (72,1)	273 (74,2)	263 (71,5)
Średnia dobowa liczba mikcji, średnia (SD)**	11,15 (2,650)	11,10 (2,567)	11,29 (2,748)
Średnia dobowa liczba epizodów nagłości, średnia (SD)**	4,27 (2,848)	4,13 (2,810)	4,42 (2,989)
Średnia dobowa liczba epizodów nietrzymania moczu, średnia (SD)***	1,99 (2,054)	1,89 (1,826)	1,91 (1,760)
Średnia dobowa liczba epizodów naglącego nietrzymania moczu, średnia (SD)^	1,78 (1,752)	1,71 (1,571)	1,67 (1,366)
Średnia objętość oddawanego moczu (SD)^^^ [ml]	149,591 (46,3755)	145,863 (46,8973)	146,791 (44,2336)
Średnia liczba oddawania moczu w nocy, średnia (SD)^^^^	1,72 (0,998)	1,71 (1,075)	1,81 (1,198)
Wynik KHQ, średnia† (SD)	Ogólne postrzeganie zdrowia	31,9 (17,81)	32,3 (18,47)
	Wpływ nietrzymania moczu	47,8 (26,77)	49,1 (27,61)

<b>Yamaguchi 2014 [123]</b>				
	Ograniczenia w pracy	34,7 (23,7)	35,2 (23,15)	36,6 (25,21)
	Ograniczenia fizyczne	37,1 (26,48)	38,5 (27,04)	38,5 (25,79)
	Ograniczenia społeczne	19,4 (22,21)	19,6 (20,92)	19,8 (22,58)
	Relacje osobiste <sup>‡</sup>	9,9 (18,52)	7,9 (15,31)	9,3 (17,54)
	Emocje	36,6 (25,08)	36,4 (25,4)	38,3 (26,16)
	Sen/energia	27,8 (23,33)	29,9 (23,76)	29,9 (24,98)
	Ocena ciężkości	30,5 (18,65)	30,2 (18,44)	30,3 (19,48)
<b>INTERWENCJA</b>				
<b>Interwencja badana:</b> mirabegron p.o. w dawce 50 mg raz dziennie lub tolterodynę SR p.o. w dawce 4 mg raz dziennie;				
<b>Interwencja kontrolna:</b> placebo p.o. raz dziennie;				
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>				
<b>Uwzględnione punkty końcowe:</b>				
⊗ punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem;				
<b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b>				
⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy;				
⊗ ocena bezpieczeństwa w innej grupie chorych niż grupa badana i grupa kontrolna PLC.				

\*aktywną kontrolą zastosowaną w badaniu była tolterodyna w dawce 4 mg, jednak wyniki dla tej interwencji nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia

\*\* dane na podstawie N=369 w grupie MIR, N=368 w grupie TOL oraz N=368 w grupie PLC

\*\*\* dane na podstawie N=266 w grupie MIR, N=240 w grupie TOL oraz N=364 w grupie PLC

^ dane na podstawie N=254 w grupie MIR, N=230 w grupie TOL oraz N=258 w grupie PLC

^^ dane na podstawie N=368 w grupie MIR, N=367 w grupie TOL oraz N=366 w grupie PLC

^^^ dane na podstawie N=323 w grupie MIR, N=332 w grupie TOL oraz N=322 w grupie PLC

† dane na podstawie N=367 w grupie MIR, N=367 w grupie TOL oraz N=366 w grupie PLC

‡ dane na podstawie N=279 w grupie MIR, N=291 w grupie TOL oraz N=280 w grupie PLC

### 10.6.1.10. Badanie Yamaguchi 2015

#### Yamaguchi 2015 [123]

##### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, mające na celu ustalenie odpowiedniej dawki**

**Opis metody randomizacji:** nie. Chorzy przydzieleni do jednej z czterech grup w stosunku 1:1:1:1, przyjmujących odpowiednio MIR w dawce 25, 50 lub 100 mg, lub PLC.

**Zaślepienie:** tak. Pojedyncze zaślepienie w pierwszych 2 tygodniach badania, tzw. okresie *run-in*. Faza właściwa badania: 12 tygodni, zaślepienie podwójne.

**Opis metody zaślepienia:** b/d;

**Opis utraty chorych z badania:**

- ⊗ w grupie MIR 50 utracono łącznie 13 (6,3%) z 208 chorych, w tym 2 (1,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (3,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,0%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz 1 (0,5%) chorego z innych przyczyn;
- ⊗ w grupie MIR 25 utracono łącznie 11 (5,2%) z 211 chorych, w tym 3 (1,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 6 (2,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,5%) chorego z powodu naruszenia protokołu badania oraz 1 (0,5%) chorego z innych przyczyn;
- ⊗ w grupie MIR 100 utracono łącznie 13 (6,2%) z 209 chorych, w tym 8 (3,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,9%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz 1 (0,5%) chorego z innych przyczyn;
- ⊗ w grupie PLC utracono łącznie 16 (7,5%) z 214 chorych, w tym 1 (0,5%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 6 (2,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,9%) chorych z powodu niewystarczającego działania terapeutycznego leku oraz 5 (2,3%) chorych z powodu naruszenia protokołu.

**Skala Jadad:** 3/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak. Analiza skuteczności została przeprowadzona dla chorych w populacji FAS, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku oraz, u których wykonano przynajmniej raz pomiary dotyczące skuteczności przed oraz w trakcie badania. W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane dla wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę badanego leku (populacja SAF). Wyniki domen KHQ zostały wyznaczone dla populacji QOL.

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Astellas Pharma Inc.;

**Liczba ośrodków:** w publikacji nie podano danych na temat liczby ośrodków (prowadzono w Japonii)

**Okres obserwacji:** 2 tygodnie okresu wstępnego pojedynczo zaślepienie (tzw. *run-in*), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC. Na tym etapie badano parametry wejściowe u chorych. Po okresie *run-in* prowadzono 12 tygodni podwójnie zaślepienie okresu leczenia.

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*

##### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

**1. Kryteria włączenia do badań *run-in*:**

- ⊗ chorzy  $\geq 20$ . r.ż. z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego, trwającymi  $\geq 24$  tygodnie przed rozpoczęciem okresu *run-in*;

**2. Kryteria włączenia na etapie randomizacji:**

- ⊗ dobowa średnia liczba mikcji  $\geq 8$ ;
- ⊗ dobowa średnia liczba epizodów parcia naglącego i/lub naglącego nietrzymania moczu  $\geq 1$  (wyznaczona na podstawie 3-dniowego dzienniczka mikcji);

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ chorzy cierpiący na częstomocz, ze średnią dobową objętością moczu oddawaną podczas mikcji przekraczającą 3000 ml (wykluczenie w okresie *run-in*);
- ⊗ chorzy z wyraźnie zdiagnozowanym w fazie przesiewowej wysiłkowym nietrzymaniem moczu.

<b>Yamaguchi 2015 [123]</b>					
<b>Dane demograficzne</b>					
<b>Parametr</b>		<b>Grupa kontrolna (PLC)</b>	<b>Grupa badana (MIR 25 mg)</b>	<b>Grupa badana (MIR 50 mg)</b>	<b>Grupa badana (MIR 100 mg)</b>
<b>Liczba chorych</b>		211	209	208	207
<b>Mężczyźni, n (%)</b>		42 (19,9)	41 (19,6)	31 (14,9)	35 (16,9)
<b>Średni wiek, (SD) [lata]</b>		55,7 (12,89)	54,9 (13,59)	56,2 (13,59)	56,9 (13,29)
<b>Grupa wiekowa, n (%)</b>	<b>&lt;65 lat</b>	145 (68,7)	147 (70,3)	142 (68,3)	135 (65,2)
	<b>≥65 lat</b>	66 (31,3)	62 (29,7)	66 (31,7)	72 (34,8)
<b>Masa ciała, średnia (SD) [kg]</b>		56,04 (9,474)	55,81 (9,929)	56,7 (9,826)	56,67 (10,895)
<b>Wzrost, średnia (SD) [kg]</b>		157,53 (7,543)	157,33 (8,794)	157,21 (7,102)	157,18 (7,343)
<b>Nasilenie OAB, n (%)</b>	<b>&lt;10</b>	72 (34,1)	71 (34,0)	54 (26,0)	74 (35,7)
	<b>≥10 ≤15</b>	127 (60,2)	119 (56,9)	133 (63,9)	117 (56,5)
	<b>&gt;15</b>	12 (5,7)	19 (9,1)	21 (10,1)	16 (7,7)
<b>Typ nietrzymania moczu, n (%)</b>	<b>Brak nietrzymania moczu</b>	19 (9,0)	18 (8,6)	16 (7,7)	14 (6,8)
	<b>Nagłace nietrzymanie moczu</b>	126 (59,7)	125 (59,8)	115 (55,3)	127 (61,4)
	<b>Mieszane nietrzymanie moczu (wysiłkowe i nagłace nietrzymanie moczu)</b>	66 (31,3)	66 (31,6)	77 (37,0)	66 (31,9)
<b>Występowanie nietrzymania moczu, n (%)</b>		140 (66,4)	134 (64,1)	144 (69,2)	150 (72,5)
<b>Czas trwania OAB, średnia (SD) [mies.]</b>		80,9 (85,14)	82,5 (77,38)	89,3 (83,98)	84,5 (86,4)
<b>Objętość moczu pozostająca w pęcherzu po mikcji, średnia (SD) [ml]</b>		8,57 (14,737)	10,02 (16,133)	9,58 (14,276)	11,01 (15,603)
<b>Wywiad<sup>†</sup>, n (%)</b>		26 (12,3)	35 (16,7)	25 (12,0)	36 (17,4)
<b>Powikłania<sup>‡</sup>, n (%)</b>		156 (73,9)	151 (72,2)	153 (73,6)	153 (73,9)
<b>Poprzednie leczenie farmakologiczne, n (%)</b>		122 (57,8)	115 (55,0)	118 (56,7)	123 (59,4)
<b>Chorzy stosujący leki skojarzone, n (%)</b>		150 (71,1)	156 (74,6)	149 (71,6)	159 (76,8)
<b>Liczba mikcji w ciągu doby, średnia (SD)*</b>		11,17 (2,526)	11,47 (2,835)	11,77 (2,606)	11,20 (2,761)
<b>Objętość moczu wydalona w trakcie jednej mikcji, średnia (SD) [ml]*</b>		148,953 (42,9617)	147,746 (50,4554)	151,570 (49,4637)	152,697 (46,5259)
<b>Liczba epizodów parcia nagłacego w ciągu doby, średnia (SD)***</b>		4,57 (3,160)	4,68 (3,209)	4,84 (3,255)	4,53 (3,093)
<b>Liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby, średnia (SD)^</b>		1,68 (1,471)	2,20 (2,499)	2,00 (2,228)	1,86 (1,666)
<b>Liczba epizodów nagłacego nietrzymania moczu w ciągu doby, średnia (SD)^^</b>		1,55 (1,376)	1,97 (2,378)	1,82 (2,098)	1,77 (1,640)

Yamaguchi 2015 [123]					
Epizody nadmiernego oddawania moczu w nocy, średnia (SD) <sup>^^</sup>		1,62 (1,135)	1,74 (1,043)	1,56 (1,028)	1,61 (0,994)
Wynik w skali KHQ, średnia (SD) <sup>^^^</sup>	Ogólny stan zdrowia	33,3 (20,21)	32,1 (19,34)	31,4 (19,25)	33,5 (17,44)
	Wpływ nietrzymania moczu	48,3 (25,79)	52,3 (26,47)	49,7 (27,55)	50,0 (25,88)
	Ograniczenia w wykonywaniu pracy	37,1 (24,63)	38,4 (25,92)	36,8 (26,49)	36,9 (23,38)
	Ograniczenia fizyczne	39,4 (26,52)	40,6 (26,88)	40,2 (26,48)	36,8 (25,25)
	Ograniczenia społeczne	21,9 (25,32)	22,0 (23,84)	20,7 (23,60)	20,3 (22,02)
	Relacje osobiste <sup>††</sup>	8,8 (16,82)	10,0 (18,10)	10,8 (20,16)	10,0 (18,43)
	Emocje	40,0 (29,08)	42,9 (28,55)	38,8 (25,52)	40,5 (26,36)
	Sen/energia	28,3 (25,07)	31,2 (25,54)	29,9 (24,11)	26,9 (23,90)
	Nasilenie objawów	28,0 (18,36)	30,0 (19,26)	32,0 (21,42)	31,5 (19,40)
<b>INTERWENCJA</b>					
<b>Interwencja badana:</b> w zależności od przydziału do grupy chorzy otrzymywali p.o. raz dziennie odpowiednio: MIR 25 mg, 50 mg lub 100 mg;					
<b>Interwencja kontrolna:</b> PLC p.o. raz dziennie;					
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>					
<b>Uwzględnione punkty końcowe:</b>					
* punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem;					
<b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b>					
* punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy;					
* ocena bezpieczeństwa w innej grupie chorych niż grupa badana i grupa kontrolna PLC.					

\* dla danych N=208 w grupie MIR 50 mg; N=209 w grupie MIR 25 mg; N=207 w grupie MIR 100 mg oraz N=211 w grupie PLC

\*\* dla danych N=208 w grupie MIR 50 mg; N=208 w grupie MIR 25 mg; N=207 w grupie MIR 100 mg oraz N=211 w grupie PLC

\*\*\* dla danych N=144 w grupie MIR 50 mg; N=134 w grupie MIR 25 mg; N=150 w grupie MIR 100 mg oraz N=140 w grupie PLC

^ dla danych N=137 w grupie MIR 50 mg; N=128 w grupie MIR 25 mg; N=142 w grupie MIR 100 mg oraz N=132 w grupie PLC

^^ dla danych N=176 w grupie MIR 50 mg; N=179 w grupie MIR 25 mg; N=180 w grupie MIR 100 mg oraz N=168 w grupie PLC

^^^ dla danych N=200 w grupie MIR 50 mg; N=204 w grupie MIR 25 mg; N=200 w grupie MIR 100 mg oraz N=201 w grupie PLC

†† dla danych N=163 w grupie MIR 50 mg; N=163 w grupie MIR 25 mg; N=160 w grupie MIR 100 mg oraz N=160 w grupie PLC

† autorzy publikacji nie sprecyzowali schorzenia w wywiadzie

‡ autorzy publikacji nie sprecyzowali przyczyny powikłań

## 10.6.2. Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej

### 10.6.2.1. Badanie Yamaguchi 2015b

Yamaguchi 2015b [121]
METODYKA
<p><b>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe, fazy III, otwarte, bez grupy kontrolnej</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> b/d;</p> <p><b>Skala NOS:</b> n/d;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ z okresu <i>run-in</i> utracono łącznie 27 (11,7%) z 231 chorych, w tym 14 (6,1%) chorych z powodu niezdiagnozowania u nich OAB, 12 (5,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (0,4%) chorego z innych przyczyn;</li> <li>⊛ z grupy MIR 50 mg utracono łącznie 9 (4,4%) z 204 chorych, w tym 1 (0,5%) chorego<sup>24</sup> z powodu niezażycia leku, 5 (2,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,5%) chorego z powodu niewystarczającej skuteczności leku oraz 2 (1,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;</li> <li>⊛ z grupy kontynuującej leczenie MIR w dawce 50 mg utracono łącznie 22 (15,2%) ze 145 chorych, w tym 5 (3,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (2,8%) chorych z powodu niewystarczającej skuteczności leku, 3 (2,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,7%) chorego z powodu nieprzestrzegania protokołu badania oraz 9 (6,2%) chorych z innych przyczyn;</li> <li>⊛ z grupy stosującej podwyższoną do 100 mg dawkę leku utracono łącznie 8 (16,0%) z 50 chorych, w tym 5 (10,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (2,0%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (4,0%) chorych z innych przyczyn.</li> </ul> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID</p> <p><b>Sponsor:</b> Astellas Pharma Inc.;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> <i>run-in</i> 1 tydzień, okres leczenia: 52 tygodnie;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d</p> <p><b>Podjęcie do testowania hipotezy:</b> n/d</p>
POPULACJA

<sup>24</sup> chory nie przerwał leczenia do 29. tygodnia badania mimo niezażycia leku

**Yamaguchi 2015b [121]**

**Kryteria włączenia:**

1. **Na etapie run-in:**
  - ⊗ dorośli chorzy  $\geq 20$  lat leczeni ambulatoryjnie z ciągłymi objawami OAB trwającymi  $\geq 24$  tygodnie;
2. **Na etapie leczenia:**
  - ⊗ dobowa średnia liczba mikcji  $\geq 8$ ;
  - ⊗ dobowa średnia liczba epizodów parcia naglącego  $\geq 1$  i/lub naglącego nietrzymania moczu  $\geq 1$  (odnotowana w dzienniczku mikcji).

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ chorzy ze zdiagnozowanym wysiłkowym nietrzymaniem moczu;
- ⊗ obecność objawów przejściowego OAB (np. spowodowanego stosowanymi lekami lub na tle nerwowym);
- ⊗ chorzy cierpiący na wielomocz ze średnią całkowitą dobową objętością oddawanego moczu  $> 3000$  ml;
- ⊗ puls  $< 50$  lub  $\geq 100$  uderzeń na minutę;
- ⊗ nawracające zakażenie układu moczowego w wywiadzie;
- ⊗ kamica moczowa w wywiadzie;
- ⊗ śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego w wywiadzie;
- ⊗ przebyty nowotwór pęcherza moczowego lub gruczołu krokowego w wywiadzie;
- ⊗ założony na stałe cewnik;
- ⊗ ciężkie, istotne klinicznie choroby serca, wątroby, nerek, płuc lub choroby immunologiczne.

**Dane demograficzne**

Parametr		MIR 50 mg	MIR 100 mg
Liczba chorych		146	50
Mężczyźni, n (%)		22 (15,1)	13 (26,0)
Średni wiek, (SD) [lata]; zakres [lata]		56,0 (14,23); 23-84	54,3 (14,93); 29-86
Grupa wiekowa, n (%)	<65 lat	103 (70,5)	33 (66,0)
	$\geq 65$ lat	43 (29,5)	17 (34,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		57,13 (10,167)	58,19 (10,969)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		157,38 (7,177)	158,20 (8,884)
Czas trwania objawowego OAB, średnia (SD); zakres [mies.]*		67,3 (65,95); 6-396	113,2 (147,13); 8-672
Typ nietrzymania moczu, n (%)	Brak objawów nietrzymania moczu	10 (6,8)	2 (4,0)
	Nagłące nietrzymanie moczu	81 (55,5)	26 (52,0)
	Mieszane nietrzymanie moczu	55 (37,7)	22 (44,0)
Liczba $\geq 1$ epizodu nietrzymania moczu**, n (%)		104 (71,2)	45 (90,0)
Objętość moczu zalegającego po mikcji, średnia (SD) [ml]		8,29 (11,826)	7,60 (13,162)
Liczba mikcji w ciągu doby, średnia (SD); n (%)		11,11 (2,600); 146 (100)	11,27 (2,702); 50 (100)
Liczba epizodów parcia naglącego w ciągu doby, średnia (SD); n (%)		4,79 (2,993); 146 (100);	5,43 (3,512); 50 (100)
Liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby, średnia (SD); n (%)		1,95 (1,632); 104 (71,2)	2,40 (2,259); 45 (90,0)



<b>Yamaguchi 2015b [121]</b>		
Liczba epizodów naglącego nietrzymania moczu w ciągu doby, średnia (SD); n (%)	1,79 (1,581); 103 (70,5)	2,11 (2,076); 44 (88,0)
Epizody nadmiernego oddawania moczu w nocy, średnia (SD); n (%)	1,52 (0,881); 122 (83,6)	1,73 (1,082); 43 (86,0%)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> w okresie <i>run-in</i> wszyscy chorzy stosowali raz dziennie doustnie MIR w dawce 50 mg.</p> <p>W przypadku niewystarczającej skuteczności leku oraz jeśli nie zagrażało to życiu chorego w 8. tygodniu badania istniała możliwość zwiększenia dawki do 100 mg (podstawą do określenia ryzyka był ogólny stan chorego, objawy, badanie krwi oraz wynik badania EKG przeprowadzonego podczas wizyty kontrolnej w 4. tygodniu badania jak również parametry życiowe). Chorzy stosujący podwyższoną dawkę leku zażywali dwie tabletki MIR 50 mg raz dziennie i dawkę tę kontynuowali do zakończenia badania (istniała możliwość powrócenia do niższej dawki tylko z przyczyn bezpieczeństwa).</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem;</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy.</li> </ul>		

\*dane obliczono dla N=143 w grupie MIR 50 mg i N=49 w grupie MIR 100 mg (chorzy z nieznanym czasem trwania choroby zostali wykluczeni)

\*\*dane z 3-dniowego dzienniczka mikcji podane na początku badania

## 10.6.3. Badania obserwacyjne

### 10.6.3.1. Badanie *BELIEVE*

<i>BELIEVE</i> (publikacja Freeman 2017) [100]				
METODYKA				
<p><b>Badanie obserwacyjne prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</b>  <b>Przydział chorych do grupy:</b>  <b>Skala NOS:</b> n/d (badanie jednoramienne);  <b>Skala NICE:</b> 6/8;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono łącznie 162 (18,8%) z 862 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ W grupie FAS 99 (12,4%) z 796 chorych, w tym: 6 (0,8%) zmarło, 54 (6,8%) chorych utracono z okresu obserwacji, 20 (2,5%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu i 19 (2,4%) chorych z innych powodów;</li> <li>⊗ W grupie PPS 2 (0,4%) z 452 chorych: 1 (0,2%) chorego utracono z okresu obserwacji i 1 (0,2%) chorego z innych powodów;</li> <li>⊗ W grupie SAF 148 (17,5%) z 848 chorych, w tym: 7 (0,8%) chorych zmarło, 79 (9,3%) chorych utracono z okresu obserwacji, 39 (94,6%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 23 (2,7%) chorych z innych powodów.</li> </ul> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;  <b>Sponsor:</b> Astellas Pharma Europe B.V.;  <b>Liczba ośrodków:</b> nieznana liczba w 8 państwach;  <b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy;  <b>Analiza statystyczna:</b> n/d;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p>				
POPULACJA				
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dorośli chorzy z objawami OAB i przepisany MIR w ramach rutynowej praktyki klinicznej;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy cierpiący na mieszane nietrzymanie moczu z dominującym nietrzymaniem wysiłkowym;</li> <li>⊗ chorzy zagrożeni ostrym zatrzymaniem moczu;</li> <li>⊗ chorzy poddawani cewnikowaniu;</li> </ul>				
Dane demograficzne				
Parametr	Grupa badana (MIR)			
	FAS	PPS	SAF	
Liczba chorych	796	452	848	
Mężczyźni, n (%)	209 (26,3)	127 (28,1)	219 (25,8)	
Rasa, n (%)	Biała	771 (96,9)	446 (98,7)	815 (96,1)
	Czarna lub afroamerykańska	3 (0,4)	0 (0,0)	3 (0,4)
	Azjatycka	8 (1,0)	4 (0,9)	11 (1,3)
	Inna	3 (0,4)	2 (0,4)	5 (0,6)
	Brak danych	11 (1,4)	0 (0,0)	14 (1,7)
Średni wiek, (SD) [lata]	61,2 (14,0)	61,5 (13,7)	61,2 (14,1)	
Wiek >65 lat, n (%)	380 (47,7%)	224 (49,6%)	407 (48,0%)	

<b>BELIEVE (publikacja Freeman 2017) [100]</b>				
Czas trwania symptomów OAB, średnia (SD) [miesiące]		37,3 (64,4)	34,1 (56,4)	36,9 (63,6)
BMI, średnia (SD), [kg/m <sup>2</sup> a]		28,7 (5,6)	28,4 (5,4)	28,6 (5,6)
Początkowy status leczenia, n (%)	Chorzy wcześniej nieleczeni farmakologicznie	336 (42,2%)	191 (42,3%)	358 (42,2%)
	Przerwane leczenie	80 (10,1%)	28 (6,2%)	88 (10,4%)
	Zmiana leczenia na MIR	329 (41,3%)	205 (45,4%)	346 (40,8%)
	Leczenie skojarzone	51 (6,4%)	28 (6,2%)	56 (6,6%)
Liczba użytych wkładek na nietrzymanie moczu, średnia (SD)		9,7 (14,0)	8,1 (12,8)	9,6 (13,8)
INTERWENCJA				
<p><b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymywali MIR, nie podano dawki zastosowanej interwencji, chorzy badani prospektywnie, zgodnie z praktyką kliniczną. Przyjęto, że chorzy uczestniczący w badaniu przyjmowali dawkę MIR zgodną z zalecaną.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem;</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy.</li> </ul>				

### 10.6.3.2. Badanie Chen 2017

<b>Chen 2017 [95]</b>
METODYKA
<p><b>Badanie obserwacyjne retrospektywne, jednoramiennie, jednośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> chorzy byli włączani retrospektywnie;</p> <p><b>Skala NOS:</b> n/d;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono łącznie 98 (41,9%) z 234 chorych, w tym 40 (17,1%) chorych z powodu poprawy objawów, 30 (12,8%) chorych utracono z okresu obserwacji, 19 (8,1%) chorych z powodu niskiej skuteczności leczenia oraz 9 (3,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> brak sponsora;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> szpital regionalny w Tajwanie;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 tygodni, przy czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano w czasie od 4. do 12. tygodnia;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p>
POPULACJA

Chen 2017 [95]		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy ze zdiagnozowanym nadreaktywnym pęcherzem leczeni mirabegronem w monoterapii;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy cierpiący na zakażenie układu moczowego;</li> <li>⊗ chorzy cierpiący na kamicę nerkową;</li> <li>⊗ chorzy z podłączonym cewnikiem typu JJ, cewnikiem moczowodowym lub cewnikiem Foleya;</li> <li>⊗ chorzy cierpiący na aktywny nowotwór urologiczny;</li> <li>⊗ chorzy cierpiący na zaburzenia neurologiczne o ciężkim nasileniu;</li> <li>⊗ operacja gruczołu krokowego w wywiadzie.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (MIR)	
Liczba chorych	234	
Mężczyźni, n (%)	167 (71,4)	
Średni wiek, (SD) [lata]	65,6 (16,3)	
Wiek >65 lat, n (%)	127 (54,3)	
Stosowanie leków antycholinergicznyc w przeszłości, n (%)	75 (32,1)	
Choroby w wywiadzie, n (%)	Cukrzyca	54 (23,1)
	Nadciśnienie	103 (44,0)
	Nagłace nietrzymanie moczu	98 (41,9)
	Nykturia (>2 epizody w nocy)	44 (18,8)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymywali MIR, nie podano dawki zastosowanej interwencji, chorzy badani retrospektywnie. Przyjęto, że chorzy uczestniczący w badaniu przyjmowali dawkę MIR zgodną z zalecaną.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem;</li> <li>• ocena skuteczności odnosząca się do zależności skuteczności leczenia mirabegronem od uprzedniej terapii lekami antymuskarynowymi.</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy.</li> </ul>		

### 10.6.3.3. Badanie Duckett 2016

Duckett 2016 [96]				
METODYKA				
<p><b>Badanie będące serią przypadków, prospektywne, jednośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> Chorzy po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi zostali przydzieleni do grupy stosującej MIR.</p> <p><b>Skala NOS:</b> n/d;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/7;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w czasie trwania badania łącznie utracono 94 (51,1%) z 184 chorych w tym: 48 (26,1%) chorych głównie z powodu braku skuteczności leczenia, 19 (10,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 11 (6,0%) chorych przerwało leczenie w ciągu 6 miesięcy i nie rozpoczęło go ponownie, 9 (4,9%) chorych z powodu poprawy pooperacyjnej, 2 (1,1%) chorych z powodu braku świadomości konieczności kontynuacji leczenia, 2 (1,1%) chorych postanowiło niestosować leku oraz 3 (1,6%) chorych z powodu wystąpienia poprawy w zakresie objawów choroby.</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVA</p> <p><b>Sponsor:</b> brak sponsora (firma Astellas początkowo sponsorowała badanie, jednak nie była sponsorem długoterminowego okresu obserwacji);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 52 tygodnie</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p>				
POPULACJA				
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy, którym przepisano mirabegron w okresie luty 2013 – sierpień 2014;</li> <li>⊗ chorzy z objawami OAB, którzy zostali poddani badaniu w szpitalnej klinice uroginekologicznej;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ przeciwwskazania do stosowania mirabegronu.</li> </ul>				
Dane demograficzne				
Parametr	Wszyscy chorzy	Chorzy, którzy ukończyli 1. rok leczenia	Chorzy, którzy przegrali leczenie w ciągu 1. roku	
Liczba chorych	184	90	94	
Wiek, średnia (SD) [lata]	56,16 (14,88)	58,03 (14,41)	54,39 (15,18)	
Wskaźnik masy ciała BMI, średnia (SD), [kg/m <sup>2</sup> ]	29,85 (6,56)	30,27 (6,56)	29,45 (6,58)	
Chorzy z cukrzycą, n (%)	14 (7,6)	10 (11,1)	4 (4,3)	
Przebyta operacja, n (%)	Ogółem	119 (64,7)	63 (70,0)	56 (59,6)
	TVT <sup>25</sup> /TOT <sup>26</sup>	53 (28,8)	29 (32,2)	24 (25,5)
	Kolposuspensja	5 (2,7)	3 (3,3)	2 (2,1)
	VH <sup>27</sup> + A <sup>28</sup> + P <sup>29</sup>	14 (7,6)	6 (6,7)	8 (8,5)

<sup>25</sup> ang. *tension free vaginal tape* – beznapięciowa taśma prolenowa

<sup>26</sup> ang. *trans-obturator tape* – taśma syntetyczna wprowadzana pod środkowy odcinek cewki moczowej

<sup>27</sup> ang. *vaginal hysterectomy* – histerektomia pochwowa

<b>Duckett 2016 [96]</b>				
	<b>A + P</b>	32 (17,4)	18 (20,0)	14 (14,9)
	Kolpopleksja	1 (0,5)	1 (1,1)	0 (0,0)
	Sakrokolpopleksja	3 (1,6)	1 (1,1)	2 (2,1)
	TAH <sup>30</sup> +BSO <sup>31</sup>	10 (5,4)	4 (4,4)	6 (6,4)
	Zabieg pętłowy metodą Stameya	1 (0,5)	1 (1,1)	0 (0,0)
Wynik w skali POP-Q >2 <sup>32</sup>		14 (7,6)	4 (4,4)	10 (10,6)
Upřednie terapie ≥1 lekiem antymuskarynowym, n (%)		131 (71,2)	71 (78,9)	60 (63,8)
INTERWENCJA				
<b>Interwencja badana:</b> chorzy przyjmowali MIR wg zaleceń lekarza. 68 (37,0%) chorych stosowało MIR w skojarzeniu z lekami antymuskarynowymi.				
PUNKTY KOŃCOWE				
<b>Uwzględnione punkty końcowe:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem (ponad 70% chorych leczonych upřednio lekami antymuskarynowymi);</li> </ul>				
<b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ocena bezpieczeństwa u chorych przyjmujących mirabegron w populacji ogółem (w publikacji podano jedynie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).</li> </ul>				

<sup>28</sup> waginoplastyka przedniej ściany pochwy

<sup>29</sup> waginoplastyka tylnej ściany pochwy

<sup>30</sup> ang. *total abdominal hysterectomy* – całkowita histerektomia brzuszna

<sup>31</sup> ang. *bilateral salpingo-oophorectomy* – obustronne wycięcie jajnika i jajowodu

<sup>32</sup> ang. *pelvic organ prolapse quantification system* – skala służąca do obiektywnej oceny zaburzeń statyki narządu płciowego u kobiet

### 10.6.3.4. Badanie Kato 2017

Kato 2017 [103]
METODYKA
<p><b>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy: ;</b></p> <p><b>Skala NOS:</b> n/d (badanie jednoramienne);</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ z analizy bezpieczeństwa wykluczono łącznie 113 (9,0%) z 1252 chorych, w tym 107 (8,5%) chorych z powodu niezgłoszenia się na wizytę kontrolną po rozpoczęciu leczenia, 4 (0,3%) chorych z powodu duplikacji chorych, 1 (0,1%) chorego z powodu naruszenia protokołu rejestracji, oraz 1 (0,1%) chorego z powodu nieotrzymania leku;</li> <li>⊕ z analizy skuteczności nie wykluczono żadnego chorego;</li> <li>⊕ z analizy dotyczącej skali OABSS<sup>33</sup> wykluczono łącznie 637 (50,9%) z 1252 chorych, w tym 422 (33,7%) chorych z powodu braku co najmniej 1 oceny objawów lub czas podania odpowiedzi poza okresem oceny, 283 (22,6%) chorych z powodu niespełnienia kryteriów diagnostycznych zawartych w wytycznych<sup>34</sup> określonych w wytycznych, 195 (15,6%) chorych z powodu niestosowania się do określonego dawkowania oraz zasad leczenia<sup>35</sup>, 78 (6,2%) chorych z powodu chorób współistniejących wykluczających diagnozę pęcherza nadreaktywnego<sup>36</sup>;</li> <li>⊕ z badania utracono łącznie 631 (55,4%) z 1252 chorych: w tym 312 (24,9%) chorych z powodu nieuczestnictwa we wszystkich wizytach w czasie obserwacji oraz 319 (25,5%) chorych z powodu utraty podczas okresu obserwacji;</li> <li>⊕ podczas okresu obserwacji<sup>37</sup> utracono 47 (3,8%) z 1252 chorych z powodu wystąpienia niepożądanych działań leku<sup>38</sup>, 117 (9,3%) chorych z powodu braku zmiany objawów lub ich zaostrzenia, 77 (6,1%) chorych z powodu remisji objawów choroby, 89 (7,1%) chorych na wystosowaną przez nich prośbę (nie dotyczy wystąpienia niepożądanych działań leku), oraz 13 (1,0%) chorych z innych przyczyn.</li> </ul> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC</p> <p><b>Sponsor:</b> Astellas Pharma Inc.;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 177 (Japonia);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 65 tygodni</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p>

<sup>33</sup> ang. (*overactive bladder symptom score*) – skala oceny nasilenia dolegliwości ze strony pęcherza moczowego

<sup>34</sup> chorzy, którzy w pytaniu 3. w kwestionariuszu OABSS uzyskali <2 punktów przed rozpoczęciem badania, lub dla których łączny wynik w kwestionariuszu wynosił <3 punktów przed rozpoczęciem badania

<sup>35</sup> chorzy z umiarkowaną niewydolnością wątroby określoną na podstawie wyniku w skali Child-Pugh i/lub kryteriów klasyfikacji MHLW (ang. *Ministry of Health, Labour and Welfare* – japońskie Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej) dotyczących nasilenia niepożądanych działań leku

<sup>36</sup> zaburzenia pęcherza (rak pęcherza moczowego, kamienie moczowe, śródmiąższowe zapalenie pęcherza, zmiany w przestrzeni okołopęcherzowej (endometrioza itp.), nieprawidłowości gruczołu krokowego / układu moczowego (rak gruczołu krokowego lub kamienie moczowe), zakażenia układu moczowego i narządów płciowych (bakteryjne zapalenie pęcherza, zapalenie gruczołu krokowego lub zapalenie cewki moczowej), lub inne (retencja moczu, wielomocz, lub częstomocz na tle nerwowym)

<sup>37</sup> chorzy mogli zgłosić więcej niż 1 powód opuszczenia badania

<sup>38</sup> w tym wszyscy chorzy, którzy przegrali stosowanie leku lub zrezygnowali z badania

Kato 2017 [103]		
POPULACJA		
<b>Kryteria włączenia:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy, którzy rozpoczęli leczenie mirabegronem z powodu parcia naglącego, dziennego częstomoczku lub naglącego nietrzymania moczu związanego z OAB;</li> <li>⊗ chorzy nieleczeni wcześniej mirabegronem;</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ brak określonych kryteriów wykluczenia.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (MIR 50)	
Liczba chorych	1139 <sup>^</sup>	
Mężczyźni, n (%)	564 (49,5)	
Średni wiek, (SD) [lata]	71,9 (10,95)	
Grupa wiekowa, n (%)	≤54 lata	91 (8,0)
	55-64 lata	140 (12,3)
	≥65 lat	908 (79,7)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		23,45 (4,035)
Wartość wskaźnika BMI, n (%)	<18,5	34 (3,0)
	≥18,5<25,0	289 (25,4)
	≥25,0<30,0	111 (9,7)
	≥30,0	23 (2,0)
	Nieznana	682 (59,9)
Czas trwania choroby (OAB), n (%)	<3 mies.	226 (19,8)
	≥3 mies.<1 rok	237 (20,8)
	≥1<3 lata	303 (26,6)
	≥3 lata	265 (23,3)
	Nieznany	108 (9,5)
Nasilenie objawów OAB*, n (%)	Łagodne	166 (14,6)
	Umiarkowane	683 (60,0)
	Ciężkie	137 (12,0)
	Nieznane	153 (13,4)
Objętość moczu pozostająca w pęcherzu po mikcji, średnia (SD) [ml]		19,509 (31,31)
Choroby współistniejące**, n (%)	Tak	770 (67,6)
	Nie	328 (28,8)
	Brak danych	41 (3,6)
Najczęstsze choroby współistniejące (≥2,0% chorych), n (%)	Rozrost gruczołu krokowego	354 (31,1)
	Podwyższone ciśnienie krwi	173 (15,2)
	Nadciśnienie	110 (9,7)



<b>Kato 2017 [103]</b>		
	Hyperlipidemia	94 (8,3)
	Cukrzyca	77 (6,8)
	Bezsenność	47 (4,1)
	Rak gruczołu krokowego	43 (3,8)
	Osteoporoza	37 (3,2)
	Pęcherz neurogeny	31 (2,7)
	Zaparcia	28 (2,5)
	Refluksowe zapalenie przełyku	26 (2,3)
	Hipercholesterolemia	25 (2,2)
	Hiperurykemia	23 (2,0)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> chorzy zostali poinstruowani o postępowaniu wg informacji na recepcie. Standardowa dawka mirabegronu wynosi 50 mg, jednak w przypadku chorych z umiarkowaną niewydolnością wątroby (wynik 7-9 w skali Child-Pugh) oraz z ciężką niewydolnością nerek (wyliczony wskaźnik filtracji kłębuszkowej 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dawka mogła zostać zredukowana do 25 mg dziennie.</p> <p>963 (84,5%) chorych z populacji poddanej analizie (N=1139) otrzymało początkowo MIR w dawce 50 mg raz dziennie, natomiast 176 (15,5%) chorych otrzymało początkowo MIR w dawce 25 mg. U 1000 (87,8%) chorych dawka 50 mg stanowiła dawkę maksymalną oraz u 951 (83,5%) chorych średnią dawkę dobową. MIR 25 mg stanowił dawkę maksymalną u 139 (12,2%) chorych, również u takiego odsetka była to dawka średnia. Średnia dawka &gt;25mg&lt;50mg stanowiła średnią dawkę u 49 (4,3%) chorych.</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ analiza bezpieczeństwa w populacji ogółem.</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy.</li> </ul>		

^ wartości początkowe w badaniu podano dla populacji SAF

\* całkowity wynik przez rozpoczęciem badania mierzony w skali OABSS

\*\* choroby współistniejące są zgodne z informacjami podanymi przez lekarza prowadzącego.

### 10.6.3.5. Badanie Krhut 2016

Krhut 2016 [107]			
METODYKA			
<p><b>Badanie obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe, bez grupy kontrolnej</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> chore kobiety przydzielono do trzech grup na podstawie BMI: grupa A – kobiety o prawidłowej masie ciała; B – kobiety z nadwagą; C – kobiety otyłe. We wszystkich grupach kobiety otrzymywały MIR w dawce 50 mg.</p> <p><b>Skala NOS:</b> n/d;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono 4 (2,4%) ze 169 chorych, w tym 3 (1,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 3 miesiące. Po tym czasie dokonano analizy skuteczności zarówno dla populacji ogółem jak i subpopulacji chorych nieodpowiadających na uprzednie leczenie mirabegronem.</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d;</p>			
POPULACJA			
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kobiety z objawami OAB trwającymi minimum 3 miesiące;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ objawowe zakażenie dróg moczowych;</li> <li>⊗ znaczące wysiłkowe lub mieszane nietrzymanie moczu z dominującym wysiłkowym nietrzymaniem moczu;</li> <li>⊗ czyste przerywane cewnikowanie;</li> <li>⊗ cewnik założony na stałe;</li> <li>⊗ objętość moczu pozostającego w pęcherzu po mikcji &gt;200ml;</li> <li>⊗ istotne klinicznie wypadanie macicy;</li> <li>⊗ neuropatia cukrzycowa;</li> <li>⊗ neurogeniczny pęcherz;</li> <li>⊗ klinicznie istotna przeszkoda podpęcherzowa;</li> <li>⊗ przebyty nowotwór w okolicy miednicy lub wcześniejsze naświetlanie miednicy.</li> </ul>			
Dane demograficzne w populacji chorych ogółem			
Parametr	Grupa badana (MIR 50 mg)		
	Kobiety z prawidłową masą ciała	Kobiety z nadwagą	Kobiety otyłe
Liczba chorych	59	61	45
Średni wiek, (SD) [lata]	61,7 (12,74)	64,1 (13,07)	62,1 (10,67)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	22,8 (1,52)	27,3 (1,52)	34,0 (3,93)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	62,6 (5,61)	73,4 (6,99)	91,4 (10,97)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	165,5 (5,70)	163,9 (6,50)	164,0 (5,76)
Typ OAB, n (%)	Suchy	23 (39,0)	15 (24,6) 6 (13,3)

<b>Krhut 2016 [107]</b>				
	<b>Mokry</b>	31 (52,5)	40 (65,5)	35 (77,8)
	<b>Mieszane nietrzymanie moczu z dominującym OAB</b>	5 (8,5)	6 (9,8)	4 (8,9)
<b>Poprzednia terapia antymuskarynowa, n (%)</b>		52 (88,1)	55 (90,2)	44 (97,8)
<b>Dobowa liczba mikcji, średnia (SD)</b>		12,1 (2,82)	12,5 (4,29)	12,8 (2,96)
<b>Dobowa liczba epizodów parcia naglącego, średnia (SD)</b>		4,6 (3,87)	5,4 (4,78)	7,2 (4,09)
<b>Dobowa liczba epizodów parcia naglącego III stopnia, średnia (SD)</b>		3,7 (3,25)	4,0 (3,87)	5,0 (3,46)
<b>Dobowa liczba epizodów parcia naglącego IV stopnia, średnia (SD)</b>		0,9 (1,51)	1,4 (2,33)	2,2 (2,74)
<b>Dobowa liczba nadmiernego nocnego oddawania moczu, średnia (SD)</b>		2,0 (1,02)	2,2 (1,25)	2,6 (2,99)
<b>Wynik w skali OABq-SF, średnia (SD)</b>		50,1 (19,83)	48,4 (17,78)	43,5 (22,5)
<b>Wynik w skali PPIUS, średnia (SD)</b>		3,6 (1,04)	3,6 (0,83)	3,8 (0,96)
<b>Wynik w skali VAS-UB, średnia (SD)</b>		72,6 (18,43)	71,6 (18,76)	73,4 (19,64)
<b>Dane demograficzne w podgrupie chorych nieodpowiadających na terapię lekami antymuskarynowymi</b>				
<b>Parametr</b>		<b>Grupa badana (MIR 50 mg)*</b>		
		<b>Kobiety z prawidłową masą ciała</b>	<b>Kobiety z nadwagą</b>	<b>Kobiety otyłe</b>
<b>Liczba chorych</b>		29	29	33
<b>Średni wiek, (SD) [lata]</b>		65,7 (11,53)	65,7 (13,05)	63,6 (9,13)
<b>Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m<sup>2</sup>]</b>		22,6 (1,66)	27,3 (1,50)	33,9 (4,07)
<b>Masa ciała, średnia (SD) [kg]</b>		62,5 (5,71)	73,7 (7,70)	91,6 (11,06)
<b>Wzrost, średnia (SD) [cm]</b>		166,2 (5,68)	164,1 (6,82)	164,4 (5,08)
<b>Typ OAB, n (%)</b>	<b>Suchy</b>	9 (31,0)	5 (17,2)	3 (9,1)
	<b>Mokry</b>	18 (62,1)	21 (72,4)	27 (81,8)
	<b>Mieszane nietrzymanie moczu z dominującym OAB</b>	2 (6,9)	3 (10,3)	3 (9,1)
<b>Dobowa liczba mikcji, średnia (SD)</b>		12,3 (2,25)	13,9 (5,01)	12,8 (3,21)
<b>Dobowa liczba epizodów parcia naglącego, średnia (SD)</b>		4,7 (3,88)	6,0 (5,54)	7,4 (4,18)
<b>Dobowa liczba epizodów parcia naglącego III stopnia, średnia (SD)</b>		3,8 (3,15)	4,7 (4,23)	4,9 (3,13)
<b>Dobowa liczba epizodów parcia naglącego IV stopnia, średnia (SD)</b>		0,9 (1,61)	1,4 (1,83)	2,6 (2,96)
<b>Dobowa liczba nadmiernego nocnego oddawania moczu, średnia (SD)</b>		2,1 (0,88)	2,5 (1,24)	2,8 (3,36)
<b>Wynik w skali OABq-SF, średnia (SD)</b>		46,3 (23,81)	48,1 (18,05)	42,6 (23,33)
<b>Wynik w skali PPIUS, średnia (SD)</b>		3,6 (1,15)	3,5 (0,95)	3,8 (1,01)

<i>Krhut 2016 [107]</i>			
Wynik w skali VAS-UB, średnia (SD)	71,0 (21,17)	72,2 (19,23)	74,5 (20,14)
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> chore kobiety we wszystkich grupach (A – o prawidłowej masie ciała; B – kobiety z nadwagą; C – kobiety otyłe) przyjmowały przez 3 miesiące mirabegron w dawce 50 mg QD.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia we wszystkich grupach chorych w populacji ogółem oraz w podgrupie chorych nieodpowiadających na uprzednie terapie lekami antymuskarynowymi;</li> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa we wszystkich grupach chorych w populacji ogółem.</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ n/d.</li> </ul>			

### 10.6.3.6. Badanie Nozawa 2016

Nozawa 2016 (publikacje Nozawa 2016 [113], Yoshida 2017 [124])
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> b/d;</p> <p><b>Skala NOS:</b> n/d;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b></p> <p>Do badania włączono 10 711 chorych, chorych tracono na poszczególnych etapach badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ z badania w okresie pomiędzy włączeniem chorych, a wypełnieniem przez nich ankiety utracono łącznie 23 (0,2%) z 10 711 włączonych chorych, w tym 2 (0,02%) chorych z powodu wcześniejszego stosowania badanej interwencji, 4 (0,04%) chorych z powodu duplikacji, 7 (0,1%) chorych z powodu niedostępności kwestionariusza oraz 10 (0,1%) chorych z powodu niezastosowania u nich ani jednej dawki badanej interwencji;</li> <li>⊗ chorzy wykluczeni z analizy bezpieczeństwa: utracono łącznie 893<sup>39</sup> (8,3%) z 10 711 chorych przystępujących do niej chorych, w tym 867 (8,1%) chorych z powodu niestawienia się na wizytę kontrolną po włączeniu do badania, 8 (0,1%) chorych z powodu udziału poza okresem objętym umową, 7 (0,1%) chorych z powodu naruszenia protokołu rejestracji, 6 (0,1%) chorych z powodu udziału poza okresem rejestracji, 5 (0,05%) chorych z powodu nieotrzymania leku oraz 3 (0,03%) chorych z powodu niepotwierdzenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych;</li> <li>⊗ z analizy skuteczności utracono łącznie 3 (0,03%) z 10 711 chorych (9 795 przystępujących), w tym 2 (0,02%) chorych z powodu nieprawidłowego stosowania leku<sup>40</sup>, 1 (0,01%) chorego z powodu niestawienia się na wizytę kontrolną po włączeniu do badania;</li> <li>⊗ z okresu obserwacji trwającego 12 tygodni z populacji SAF (N=9 795) utracono łącznie 2 829 chorych, co stanowiło 26,4% z 10 711 chorych włączonych, z czego 1 636 (15,3%) chorych przerwało lub wycofało się z leczenia, 1 192 (11,1%) chorych z powodu niestawienia się na końcową wizytę. Przyczynami dyskontynuacji/wycofania było u 690 (6,4%) chorych utrzymujące się lub pogorszające się objawy, u 402 (3,8%) chorych działania niepożądane, u 333 (3,1%) chorych prośba chorego (po wykluczeniu prośb chorych dotyczących działań niepożądanych), u 263 (2,5%) remisja objawów oraz u 52 (0,5%) chorych inne powody (w tym duplikacje chorych).</li> </ul> <p>Z powodu rozbieżności danych dotyczących utraty chorych z badania pomiędzy danymi przedstawionymi na schemacie a danymi tekstowymi nie jest możliwe jednoznaczne określenie danych na temat przyczyn utraty chorych z badania.</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> Astellas Pharma Inc.;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1111 instytucji medycznych;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 tygodni;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p>
<b>POPULACJA</b>
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy stosujący MIR w leczeniu OAB;</li> <li>⊗ chorzy z objawami parcia naglącego, częstomoczku oraz naglącego nietrzymania moczu;</li> <li>⊗ chorzy nieleczeni uprzednio mirabegronem.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ brak określonych kryteriów wykluczenia.</li> </ul>
<b>Dane demograficzne</b>

<sup>39</sup> wynik zawiera zduplikowanych chorych

<sup>40</sup> wg opinii lekarza prowadzącego chorzy ci nie cierpieli na OAB

Nozawa 2016 (publikacje Nozawa 2016 [113], Yoshida 2017 [124])		
Parametr		Grupa badana
Liczba chorych		9795
Mężczyźni, n (%)		4588 (46,8)
Średni wiek, (SD) [lata]		72,3 (10,93)
Grupa wiekowa, n (%)	≤54 lat	699 (7,1)
	≤55-64 lat ≤	1181 (12,1)
	≤65-74 lat ≤	3131 (32,0)
	≤75-84 lat ≤	3945 (40,3)
	≥85 lat	839 (8,6)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]*		57,0 (10,908)
Masa ciała, n (%)	Nieznana	5437 (55,5)
BMI, średnia (SD)**		23,06 (3,668)
BMI, n (%)	Nieznane	5620 (57,4)
Klasyfikacja chorych, n (%)	Chorzy hospitalizowani	100 (1,0)
	Chorzy leczeni ambulatoryjnie	9695 (99,0)
Czas trwania choroby, n (%)	<3 mies.	2129 (21,7)
	≥3 mies., <1 rok	2162 (22,1)
	≥1 rok, <3 lata	2384 (24,3)
	≥3 lata	2194 (22,4)
	Nieznany	926 (9,5)
Nasilenie choroby***, n (%)	Łagodne	1716 (17,5)
	Umiarkowane	5395 (55,1)
	Ciężkie	1374 (14,0)
	Nieznane	1310 (13,4)
Rodzaj OAB <sup>^</sup> , n (%)	Suchy OAB	2450 (25,0)
	Mokry OAB	6055 (61,8)
	Nieznany	1290 (13,2)
Objętość gruczołu krokowego <sup>^^</sup> , średnia (SD)		28,386 (17,3225)
Objętość gruczołu krokowego <sup>^^</sup> , n (%)	<20 ml	994 (21,7)
	≥20 ml, <30 ml	977 (21,3)
	≥30 ml, <40 ml	569 (12,4)
	≥40 ml, <50 ml	287 (6,3)
	≥50 ml	306 (6,7)
	Nieznana	1455 (31,7)
Cięża/karmienie piersią <sup>^^^</sup> , n (%)		0 (0,0)
Występowanie chorób współistniejących, n (%)	Tak	7027 (71,7)
	Nie	2612 (26,7)

Nozawa 2016 (publikacje Nozawa 2016 [113], Yoshida 2017 [124])			
Choroby współistniejące zgłoszone przez ≥3% chorych, n (%)	Łagodny rozrost gruczołu krokowego (u mężczyzn)		3176 (32,4)
	Nadciśnienie	Ogółem	3124 (31,9)
		Poziom 1	1499 (15,3)
		Poziom 2	221 (2,3)
		Poziom 3	20 (0,2)
		Nieznany	1384 (14,1)
	Cukrzyca		925 (9,4)
	Hiperlipidemia		885 (9,0)
	Zaparcia		396 (4,0)
	Bezsensowność		379 (3,9)
	Jaskra		309 (3,2)
	Osteoporoza		304 (3,1)
	Dusznicza bolesna		297 (3,0)
	Arytmia		298 (3,0)
	Rak gruczołu krokowego		292 (3,0)
	Choroby układu krążenia#		674 (6,9)
Brak danych		156 (1,6)	
Występowanie chorób współistniejących wykluczonych z rozpoznania OAB, n (%)	Tak		524 (5,3)
	Nie		9271 (94,7)
Historia choroby, n (%)	Tak		2619 (26,7)
	Nie		6093 (62,2)
	Nieznana		1083 (11,1)
Uprzednie leczenie OAB, n (%)	Tak		1491 (15,2)
	Nie		7999 (81,7)
	Brak danych		305 (3,1)
Objętość moczu pozostała w pęcherzu po mikcji, średnia (SD) <sup>†</sup>		20,021 (28,6610)	
Objętość moczu pozostała w pęcherzu po mikcji, n (%) <sup>†</sup>	<25 ml		4648 (47,5)
	≤25 ml, <50 ml		1194 (12,2)
	≤50 ml, <100 ml		679 (6,9)
	≤100 ml		141 (1,4)
	Nieznana		3133 (32,0)
Stosowanie leków towarzyszących, n (%)	Tak		5228 (53,4)
	Nie		4267 (43,6)
	Brak danych		300 (3,1)

Nozawa 2016 (publikacje Nozawa 2016 [113], Yoshida 2017 [124])		
Kategorie leków towarzyszących stosowanych przez ≥3% chorych, n (%)	Antagonista receptorów α1	2720 (27,8)
	Leki antymuskarynowe	621 (6,3)
	Inhibitory 5-alfa-reduktazy	327 (3,3)
Stosowane leki przez ≥2% chorych, n (%)	Bezylan amlodypiny	495 (5,1)
	Tlenek magnezu	215 (2,2)
	Aspiryna	195 (2,0)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> 1419 (14,5%) z 9795 chorych stosowało początkowo MIR w dawce 25 mg, 8375 (85,8%) chorych stosowało dawkę 50 mg, a 1 (0,01%) chory otrzymywał dawkę 100 mg. Dla 1093 (11,2%) chorych średnią dobową dawkę leku stanowił MIR 25 mg, dla 376 (3,8%) chorych średnią dobową dawkę leku stanowił MIR &gt;25 mg, &lt;50 mg, a dla 8308 (84,8%) chorych średnią dobową dawkę leku stanowił MIR 50 mg.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ bezpieczeństwo MIR w populacji chorych ogółem pochodzące z publikacji głównej <i>Nozawa 2016</i>. Wyniki zostały uzupełnione o dane pochodzące z publikacji <i>Yoshida 2017</i> (nieuwzględnione w publikacji głównej) i przedstawione łącznie dla wszystkich chorych z adnotacją jaki odsetek z nich stanowili chorzy ≥75 roku życia;</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy;</li> <li>⊛ ocena bezpieczeństwa w podgrupie chorych z łagodnym rozrostem prostaty.</li> </ul>		

\* N=4358

\*\* N=4175

\*\*\* nasilenie choroby określone na podstawie kwestionariusza OABSS na początku badania: łagodne (0, 1, 2, 3, 4, 5); umiarkowane (6, 7, 8, 9, 10, 11); ciężkie (12, 13, 14, 15)

^ suchy OAB: 0 pkt. w pytaniu 4. w kwestionariuszu OABSS; mokry OAB: ≥1 pkt. w pytaniu 4. w kwestionariuszu OABSS

^^ N=3133

^^^ N=5207

# wynik dla liczby chorych z chorobą układu krążenia zawiera przypadki dusznicy bolesnej lub arytmii (powielone wyniki)

<sup>†</sup>N=6662



### 10.6.3.7. Badanie Pindoria 2015

Pindoria 2015 [115]	
METODYKA	
<p><b>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, bez grupy kontrolnej</b>  <b>Przydział chorych do grupy:</b> b/d;  <b>Skala NOS:</b> n/d;  <b>Skala NICE:</b> 2/8;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ spośród uczestników badania stosujących uprzednio leki antymuskarynowe utracono 90 (68,2%) ze 132 chorych z powodu braku poprawy stanu zdrowia, 32 (24,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jednak dla pozostałych 10 (7,6%) chorych utraconych z badania przyczyna nie jest znana;</li> <li>⊗ spośród uczestników badania stosujących MIR utracono po 6 miesiącach łącznie 102 (52%) ze 197 chorych. 63 (32,0%) chorych z powodu braku satysfakcji z leczenia wobec oczekiwań leczenia, w tym 19 (9,6%) przerwało terapię w ciągu 1. miesiąca leczenia oraz 21 (10,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 11 (5,6%) chorych z innych powodów (np. ogólna niechęć do przyjmowania leków, obawa przed wystąpieniem zdarzeń niepożądanych czy występowanie przeciwwskazań do dalszej kontynuacji leczenia takich jak np. ciąża lub zawał serca) oraz 6 (3,0%) chorych z powodu braku postępującej skuteczności leczenia<sup>41</sup>.</li> </ul> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC  <b>Sponsor:</b> b/d;  <b>Liczba ośrodków:</b> 1 ośrodek, Centrum Urologii, Guy's Hospital (Londyn);  <b>Okres obserwacji:</b> średnia długość wynosiła 10 miesięcy (od 6 do 18 miesięcy);  <b>Analiza statystyczna:</b> b/d;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p>	
POPULACJA	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy cierpiący na idiopatyczny pęcherz nadreaktywny;</li> <li>⊗ chorzy cierpiący na nagłące lub mieszane nietrzymanie moczu;</li> <li>⊗ chorzy, którzy rozpoczęli leczenie mirabegronem na pomiędzy majem 2013 i kwietniem 2014;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ brak określonych kryteriów wykluczenia.</li> </ul>	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana
Liczba chorych	197
Mężczyźni, n (%)	73 (37,1)
Średni wiek, (SD) [lata]	56,9 (16,3)
Wiek, [lata]	8
Minimalny wiek	8

<sup>41</sup> chorzy ci zgłosili jednak ogólną satysfakcję z leczenia mirabegronem w porównaniu z wieloma wcześniej stosowanymi terapiami, które nie były skuteczne

Pindoria 2015 [115]		
	Maksymalny wiek	88
Rasa, n (%)	Kaukaska	105 (53,3)
	Czarna	51 (25,9)
	Azjatycka	16 (8,1)
	Inna	8 (4,1)
	Brak danych	17 (8,6)
Liczba chorych leczonych na danym oddziale specjalistycznym, n (%)	Urologia	129 (65,5)
	Uroginekologia	64 (32,5)
	Opieka nad osobami starszymi	1 (0,5)
	Nieznany	3 (1,5)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Monoterapia lekami antymuskarynowymi	132 (67,0)
	Leki antymuskarynowe + toksyna botulinowa typu A podawana dopęcherzowo	28 (14,2)
	Brak leczenia	37 (18,8)
Aktualne leczenie, n (%)	Monoterapia MIR	147 (74,6)
	MIR + leki antymuskarynowe ogółem	50 (25,4)
	MIR + SOL	39 (19,8)
	MIR + FESO <sup>42</sup>	6 (12,0)
	MIR + OXY <sup>43</sup>	4 (8,0)
	MIR + TOL	1 (2,0)
<b>INTERWENCJA</b>		
<b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymujący MIR w dawce 50 mg;		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ bezpieczeństwo w grupie chorych przyjmujących mirabegron.</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie uwzględniono skuteczności i bezpieczeństwa, ponieważ autorzy nie podali wystarczających danych umożliwiających obliczenie istotności statystycznej;</li> <li>⊗ nie uwzględniono w analizie punktów dotyczących kontynuacji terapii MIR (ang. persistence), gdyż nie stanowiły one punktów końcowych założonych w APD (raportowano wyłącznie klinicznie istotne punkty końcowe)</li> </ul>		

<sup>42</sup> FESO – fesoterodyna

<sup>43</sup> OXY – oksybutynina

## 10.6.4. Badania włączone dodatkowo

### 10.6.4.1. Badanie TAURUS

TAURUS (publikacja <i>Chapple 2013a</i> ) [93]
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych*, z kontrolą aktywną**, wieloośrodkowe, międzynarodowe</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja w stosunku 1:1:1 do grup stosujących MIR w dawce 50 mg, MIR w dawce 100 mg lub TOL ER w dawce 4 mg., przeprowadzona za pomocą schematu wygenerowanego komputerowo, przygotowanego przez firmę Pierrel Research Europe (Essen, Germany);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> pojedyncze w okresie wstępnym badania trwającym 2 tyg. (tzw. <i>run-in</i>), a następnie podwójne w kolejnych w czasie 52 tygodni trwania badania;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> podczas wstępnego okresu badania, gdy uczestnicy otrzymywali placebo jedynie oni nie byli świadomi zastosowanej terapii, natomiast w okresie dalszego leczenia choroby, badacze, personel badawczy oraz sponsor nie znali wyników przydziału do danej interwencji oraz interwencji stosowanej w poprzednim badaniu, w którym brali udział włączeni do badania chorzy;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w czasie trwania badania łącznie utracono 557 (22,7%) z 2452 zrandomizowanych do badania chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ w grupie MIR 50 mg utracono łącznie 186 (22,8%) z 815 chorych, z czego 7 (0,9%) chorych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania, 52 (6,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 65 (8,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 34 (4,2%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 14 (1,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 6 (0,7%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, 7 (0,9%) chorych z innych przyczyn, natomiast 1 (0,1%) chory został zrandomizowany do badania, lecz nie otrzymał żadnej dawki leku badanego;</li> <li>⊛ w grupie MIR 100 mg utracono łącznie 179 (21,7%) z 824 chorych, z czego 7 (0,8%) chorych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania, 49 (5,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 75 (9,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 25 (3,0%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 7 (0,8%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 9 (1,1%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz 7 (0,8%) chorych z innych przyczyn;</li> <li>⊛ w grupie TOL ER 4 mg utracono łącznie 192 (23,6%) z 813 chorych, z czego 10 (1,2%) chorych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania, 49 (6,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 64 (7,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 45 (5,5%) z powodu braku skuteczności leczenia, 7 (0,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 11 (1,4%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz 6 (0,7%) chorych z innych przyczyn.</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku (w ramach oceny skuteczności wyniki dla populacji PP: analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar mikcji - wyjściowo oraz co najmniej 1 raz w trakcie badania lub wszystkich chorych wspomnianych powyżej, u których wystąpił jeden epizod nietrzymania moczu na początku badania);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA</p> <p><b>Sponsor:</b> Astellas Pharma Global Development, Inc.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 306 (Europa, USA, Kanada, Afryka Południowa, Australia i Nowa Zelandia);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i>), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 52 tygodnie leczenia;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p>
POPULACJA

**TAURUS (publikacja Chapple 2013a) [93]**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ chorzy w wieku powyżej 18 r.ż., u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy;
- ⊗ średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby, podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji;
- ⊗ co najmniej trzy epizody parcia naglącego (stopień 3 lub 4), z lub bez nietrzymania moczu, podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ kobiety karmiące piersią lub w ciąży, planujące zajść w ciążę w trakcie badania, aktywne seksualnie, a nie praktykujące wysoce niezawodnych metod antykoncepcji. U kobiet w wieku rozrodczym, wynik testu ciążowego (stężenie gonadotropiny kosmówkowej w surowicy) wykonany w czasie screeningu musiał być ujemny);
- ⊗ obecność klinicznie istotnej przeszkody podpęcherzowej z ryzykiem zatrzymania moczu (w ocenie badacza);
- ⊗ znaczne wysiłkowe nietrzymanie moczu lub z nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych (wysiłkowe oraz z parcia naglącego), gdzie „wysiłek” był czynnikiem dominującym określonym przez badacza;
- ⊗ obecność cewnika na stałe lub samocewnikowanie przerywane;
- ⊗ neuropatia cukrzycowa;
- ⊗ potwierdzona objawowa infekcja dróg moczowych, przewlekłe zapalenie takie jak: śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego, kamienie pęcherza moczowego, radioterapia w obrębie miednicy w przeszłości, choroba nowotworowa narządów miednicy obecnie lub w przeszłości;
- ⊗ niekontrolowana jaskra z wąskim kątem przesączenia, retencja żołądkowa lub moczu, ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ostre rozdęcie okrężnicy, miastenia lub inne schorzenie, które w opinii badacza uniemożliwia stosowanie leków antymuskarynowych;
- ⊗ otrzymywanie leczenia niefarmakologicznego w tym terapii elektrostymulacji (program ćwiczenia pęcherza lub mięśni dna miednicy, który rozpoczęto ponad 30 dni przed wejściem do badania mógł być kontynuowany);
- ⊗ przyjmowanie leków przeznaczonych do leczenia OAB;
- ⊗ znana lub przypuszczalna nadwrażliwości na tolterodynę, inne leki antymuskarynowe mirabegron, inne leki z grupy agonistów receptorów beta-3-adrenergicznych lub któregośkolwiek inny nieaktywny składnik badanego leku;
- ⊗ obecność schorzenia klinicznie istotnego, które w opinii badacza uniemożliwia udział w badaniu;
- ⊗ leczenie dowolnym lekiem lub urządzeniem w ramach badania klinicznego w ciągu 30 dni (90 dni w Wielkiej Brytanii z wyjątkiem badania klinicznego NCT00689104) przed okresem screeningu;
- ⊗ łączna średnia dzienna objętość moczu przekraczająca 3000 ml podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji;
- ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy >150 µmol/l lub 2-krotne przekroczenie górnej granicy normy stężenia AST lub ALT lub 3-krotne przekroczenie górnej granicy normy stężenia gammaglutamylotransferazy oceniane w badaniach screeningowych, przez badacza za wartość istotną klinicznie w wartościach laboratoryjnych;
- ⊗ ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg);
- ⊗ nieprawidłowe EKG, które wyklucza chorego z badania.

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (MIR 50)	Grupa badana (MIR 100)	Grupa badana (TOL ER 4)
<b>Dane dla populacji SAF<sup>a</sup></b>			
Liczba chorych	812	820	812

<b>TAURUS (publikacja Chapple 2013a) [93]</b>				
Mężczyźni, n (%)		210 (25,9)	212 (25,9)	212 (26,1)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	59,2 (12,56)	60,1 (11,92)	59,6 (12,47)
	<65 r.ż., n (%)	523 (64,4)	504 (61,5)	509 (62,7)
	<75 r.ż., n (%)	737 (90,8)	739 (90,1)	729 (89,8)
Rasa biała, n (%)		778 (95,8)	774 (94,4)	780 (96,1)
Typ nietrzymania moczu, n (%)	Nietrzymanie moczu wyłącznie z parcia naglącego	296 (36,5)	305 (37,2)	317 (39,0)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych (wysiłkowe oraz z parcia naglącego, gdzie parcie naglące było czynnikiem dominującym)	232 (28,6)	228 (27,8)	210 (25,9)
	Parcie naglące z częstomoczem	284 (35,0)	287 (35,0)	285 (35,1)
Leczenie farmakologiczne z powodu OAB w wywiadzie, n (%)		446 (54,9)	419 (51,1)	447 (55,0)
Średni czas trwania objawów OAB (SD) [mies.]		87,4 (96,28)	87,9 (91,52)	83,8 (87,34)
Leczenie farmakologiczne z powodu OAB w badaniach fazy III, n (%)	Placebo	190 (23,4)	174 (21,2)	180 (22,2)
	Mirabegron 50 mg	170 (20,9)	180 (22,0)	171 (21,1)
	Mirabegron 100 mg	183 (22,5)	198 (24,1)	197 (24,3)
	Toltredyna ER 4 mg	130 (16,0)	107 (13,0)	108 (13,3)
	Brak leczenia	139 (17,1)	161 (19,6)	156 (19,2)
Najczęściej zgłaszane objawy kliniczne i choroby współistniejące w wywiadzie wg klasyfikacji MedDRA, n (%)	Nadciśnienie tętnicze	348 (42,9)	351 (42,8)	372 (45,8)
	Usunięcie macicy	145 (17,9)	156 (19,0)	184 (22,7)
	Objawy menopauzy	167 (20,6)	155 (18,9)	156 (19,2)
	Nadwrażliwość na leki	106 (13,1)	128 (15,6)	118 (14,5)
	Depresja	130 (16,0)	101 (12,3)	106 (13,1)
Najczęściej raportowane leczenie farmakologiczne stosowane przed rozpoczęciem badania, n (%)	Leki spazmolityczne	446 (54,9)	419 (51,1)	448 (55,2)
	Inne leki urologiczne	208 (25,6)	203 (24,8)	211 (26,0)
	Preparaty stomatologiczne do stosowania miejscowego	156 (19,2)	134 (16,3)	149 (18,3)
	Inhibitory reduktazy HMG-CoA	157 (19,3)	130 (15,9)	142 (17,5)
	Inhibitory agregacji płytek krwi (z wyłączeniem heparyny)	147 (18,1)	129 (15,7)	132 (16,3)
<b>Dane dotyczące parametrów OAB dla grupy FAS<sup>b</sup></b>				
Liczba chorych		789	802	791
Średnia liczba mikcji w ciągu 24h (SD)		11,13 (0,10)	11,16 (0,10)	10,94 (0,09)

<b>TAURUS (publikacja Chapple 2013a) [93]</b>				
Średnia objętość zatrzymanego moczu (SD) [ml]	160,1 (2,09)	164,9 (2,06)	160,1 (2,01)	
Średnia liczba epizodów parcia nocnego w ciągu 24h (SD)	2,08 (0,05)	2,11 (0,05)	2,02 (0,005)	
Średnia wyniku kwestionariusza dotyczącego OAB (SD)	Wpływ objawów na funkcjonowanie	44,6 (0,75)	44,3 (0,72)	44,2 (0,74)
	Wynik HRQoL	66,5 (0,77)	66,6 (0,77)	67,3 (0,76)
	Radzenie sobie	60,8 (0,93)	60,6 (0,94)	61,1 (0,94)
	Troska	65,8 (0,88)	65,7 (0,90)	66,6 (0,87)
	Sen	62,1 (0,89)	62,4 (0,89)	63,0 (0,90)
	Czynniki społeczne	81,0 (0,76)	81,6 (0,73)	82,5 (0,74)
Średni wynik PPBC <sup>44</sup> (SD)	3,9 (0,04)	3,9 (0,04)	3,8 (0,04)	
Średni wynik TS-VAS <sup>45</sup> (SD)	4,87 (0,14)	4,88 (0,13)	5,01 (0,13)	
<b>Dane dotyczące parametrów OAB dla grupy FAS-I<sup>c</sup></b>				
Liczba chorych	479	483	488	
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24h (SD)	2,66 (0,12)	2,49 (0,11)	2,42 (0,11)	
<b>INTERWENCJA</b>				
<b>Interwencja badana:</b> mirabegron p.o. w dawce 50 mg lub 100 mg raz dziennie lub tolterodynę ER p.o. w dawce 4 mg raz dziennie				
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>				
<b>Uwzględnione punkty końcowe:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg.</li> </ul>				
<b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ocena skuteczności;</li> <li>⊗ ocena bezpieczeństwa MIR 100 mg oraz dla TOL.</li> </ul>				

\*badanie oceniało MIR w dawce 50 mg i 100 mg, jednak wyniki dla MIR w dawce 100 mg nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia

\*\*aktywną kontrolą zastosowaną w badaniu była tolterodyna w dawce 4mg, jednak wyniki dla tej interwencji nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia

<sup>a</sup>SAF – *safety analysis set* - chorzy, włączeni do analizy bezpieczeństwa, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku

<sup>b</sup>FAS – *full analysis set* – chorzy, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku, u których przeprowadzono pomiar mikcji - wyjściowo oraz co najmniej raz w trakcie badania

<sup>c</sup>FAS-I – chorzy, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku, u których wystąpił co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu na początku badania

<sup>44</sup> ang. *Patient Perception of Bladder Condition* – stan pęcherza w ocenie chorego

<sup>45</sup> ang. *Treatment Satisfaction Visual Analog Scale* – zadowolenie z terapii w wizualnej skali analogowej

## 10.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

### 10.7.1. Etap I

**Tabela 107.**  
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Andersson 2009</i> [42]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Andersson 2013</i> [44]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Andersson 2013b</i> [43]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Andersson 2014</i> [46]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Andersson 2017</i> [45]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Angulo 2013</i> [47]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Athanasopoulos 2011</i> [48]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Bhide 2012</i> [49]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Brasure 2016</i> [50]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący objawów ze strony dolnych dróg moczowych u mężczyzn ze stwierdzonym łagodnym rozrostem gruczołu prostaty
<i>Castro-Diaz 2015</i> [51]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki analizy post-hoc pochodzące z zestawienia wyników 3 badań randomizowanych (pooled analysis). Brak wyników dla MIR w II linii leczenia OAB
<i>Chancellor 2014</i> [52]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Chapple 2014</i> [53]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Chapple 2014b</i> [54]	Niewłaściwa metodyka	Zbiorcza analiza z 3 badań RCT niebędąca przeglądem systematycznym
<i>Chapple 2016</i> [55]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Chua 2015</i> [56]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do przeglądu systematycznego Cochrane
<i>Cornu 2013</i> [57]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Drake 2008</i> [58]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (brak opisu MIR)
<i>Ellsworth 2012</i> [59]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Fullhase 2014</i> [60]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Hanna-Mitchell 2008</i> [61]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Hopkinson 2018</i> [62]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Iitsuka 2015</i> [63]	Niewłaściwa populacja	Przegląd badań na zdrowych Azjatach
<i>Imran 2013</i> [64]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Jaiprakash 2014</i> [65]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Jayarajan 2013</i> [66]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Karmarkar 2015</i> [67]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Kashyap 2013</i> [68]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Kaya 2017 [69]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Lazzeri 2007 [70]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Lee 2013 [71]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Marcelissen 2018 [72]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Marinkovic 2012 [73]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Martina 2015 [74]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Michel 2016 [75]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Oelke 2015 [76]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący opracowania klasyfikacji FORTA dla chorych na LUTS
<i>Osman 2013 [77]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Pavesi 2013 [78]</i>	Niewłaściwa populacja	Zbiorcza analiza z 3 badań RCT dotycząca HRQoL, brak wyników dla podgrupy chorych wcześniej leczonych
<i>Rechbereger 2014 [79]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe
<i>Robinson 2016 [80]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Sacco 2012 [81]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Shvarts 2013 [82]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Siddiqui 2014 [83]</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja
<i>Silva 2014 [84]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Thiagamoorthy 2015 [85]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
<i>Tubaro 2017 [86]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
<i>Tyagi 2011 [87]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Vij 2015 [88]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
<i>Warren 2016 [89]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym

## 10.7.2. Etap II

**Tabela 108.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abrams 2016</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>SYMPHONY</i> , w której nie zawarto wyników skuteczności dla podgrupy chorych leczonych MIR w II linii. Nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa
<i>Balachandran 2015</i> [128]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramiennie dotyczące leczenia OAB mirabegronem przez 6 tygodni (okres obserwacji krótszy niż we włączonych do analizy badaniach eksperymentalnych)
<i>Balachandran 2015b</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramiennie dotyczące leczenia OAB mirabegronem przez 6 tygodni (okres obserwacji krótszy niż we włączonych do analizy badaniach eksperymentalnych)
<i>Balachandran 2016</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramiennie dotyczące leczenia OAB mirabegronem przez 6 tygodni (okres obserwacji krótszy niż we włączonych do analizy badaniach eksperymentalnych)
<i>Basu 2016</i> [129]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramiennie dotyczące leczenia OAB mirabegronem przez 6 tygodni (okres obserwacji krótszy niż we włączonych do analizy badaniach eksperymentalnych)
<i>Bundgaard 2016</i> [130]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane BEAT-HF dotyczące porównania MIR vs PLC u chorych na przewlekłą niewydolnością serca
<i>Bunniran 2018</i> [131]	Niewłaściwy komparator	Badanie obserwacyjne, prospektywne z grupą kontrolną dotyczące porównania chorych rozpoczynających terapię MIR z tymi, którzy rozpoczynali terapię lekami antymuskarynowymi
<i>Chapple 2013c</i> [132]	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT dotyczące MIR jedynie w dawkach 100 mg i 150 mg vs PLC i TOL
<i>Hsiao 2017</i> [133]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Kuo 2015</i> dotycząca wykików w podgrupie kobiet chorych na OAB leczonych MIR. Nie przedstawiono wyników skuteczności dla MIR w II linii. Nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa
<i>Itsuka 2014</i> [134]	Niewłaściwa populacja	Przegląd badań na zdrowych Azjatach
<i>Kallner 2016</i> [136]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny wpływu stężeń hormonów płciowych na skuteczność leczenia mirabegronem 58 kobiet chorych na OAB.
<i>Kallner 2016b</i> [135]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramiennie dotyczące leczenia OAB mirabegronem przez 8 tygodni (okres obserwacji krótszy niż we włączonych do analizy badaniach eksperymentalnych)
<i>Kato 2017c</i> [137]	Niewłaściwy komparator	Badanie retrospektywne dotyczące porównania MIR względem różnych leków antymuskarynowych
<i>KatoH 2016</i> [138]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramiennie dotyczące

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		leczenia OAB mirabegronem przez 4 tygodnie (okres obserwacji krótszy niż we włączonych do analizy badaniach eksperymentalnych)
<i>Khullar 2016</i> [139]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>SCORPIO</i> ( <i>Khullar 2013</i> ), w której nie zawarto wyników dla podgrupy chorych leczonych MIR w II linii, jak również wyników dotyczących bezpieczeństwa. Wyniki przedstawiono dla populacji ogółem oraz dla podgrupy, u których stwierdzono objawy nietrzymania moczu na początku udziału w badaniu
<i>Kinjo 2018</i> [140]	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT, dotyczące porównania MIR względem SOL
<i>Kobayashi 2018</i> [141]	Niewłaściwy komparator	Badanie obserwacyjne, prospektywne, dotyczące porównania MIR względem leków antymuskarynowych (ogółem)
<i>Krhut 2018</i> [142]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dotyczące terapii MIR w dawce 50 mg u 56 chorych na OAB
<i>Liao 2016</i> [143]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące rozpoczęcia terapii z zastosowaniem MIR w dawce 25 mg bezpośrednio po zakończeniu terapii lekami antymuskarynowymi
<i>Martan 2017</i> [144]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym przedstawiono wyniki wyłącznie dla punktów końcowych nie kwalifikujących się do włączenia do niniejszej analizy. Nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa.
<i>Matsuo 2018</i> [145]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne dotyczące leczenia MIR 19 kobiet z objawami OAB oraz mielopatią spowodowaną wirusem limfotropowym T-komórkowym typu 1
<i>Nitti 2013c</i> [92]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane dotyczące porównania MIR względem PLC u mężczyzn w wieku powyżej 45 lat, u których występowały objawy z dolnego odcinka dróg moczowych, prawdopodobnie związane z rozrostem gruczołu krokowego. Na podstawie charakterystyki populacji przedstawionej w badaniu nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie czy uczestnicy mieli OAB czy objawy wynikały z innych przyczyn. Wyniki badania nie zawierają danych dotyczących skuteczności MIR w II linii terapii farmakologicznej.
<i>Otsuki 2013</i> [148]	Niewłaściwy komparator	Badanie eksperymentalne, nierandomizowane, stosunkowo niskiej jakości, w którym porównywano 3 grupy chorych: nowozdiagnozowanych poddanych terapii MIR, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi poddanych terapii MIR oraz leczonych lekami antymuskarynowymi. Wyniki przedstawiono dla krótkiego okresu obserwacji (4-8 tygodni), dla niskiej w stosunku do innych badań liczebności grup.
<i>Rovner 2018</i> [149]	Niewłaściwa metodyka	Rejestr dotyczący chorych na OAB, do którego włączono chorych leczonych MIR oraz innymi lekami antymuskarynowymi a wyniki analizowano łącznie dla wszystkich
<i>Schiavi 2018</i> [150]	Niewłaściwy komparator	Badanie retrospektywne dotyczące porównania

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		MIR vs SOL, u chorych nie poddanych uprzednio terapii lekami antymuskarynowymi oraz innemu leczeniu z powodu OAB
<i>Serati 2016 [151]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny MIR w podgrupach chorych leczonych vs nieleczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi.
<i>Wada 2018 [152]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne dotyczące oceny utrzymywania terapii oraz przyczyn zaprzestawania terapii mirabegronem w populacji chorych złożonej z chorych na OAB (72%) oraz chorych z innymi schorzeniami związanymi z nietrzymaniem moczu (28%)
<i>Wollner 2015 [153]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne dotyczące 15 chorych na OAB) po urazie rdzenia kręgowego leczonych MIR.
<i>Yamaguchi 2014_abstrakt [147]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania, które włączono do analizy na podstawie publikacji pełnego badania

## 10.8. Skale oceny jakości badań

**Tabela 109.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 110.**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie Włączono jedynie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
			NSRI/RCT
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

- ⊗ przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊗ przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 111.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 112.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		



**Tabela 113.**

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE</b>			
<i>Uwaga:</i> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>		<b>Suma</b>
<b>Dobór próby</b>			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*	..... (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Ekspozycja</b>			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	..... (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		

	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		
--	--	--	--

**Tabela 114.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
<b>Dobór próby</b>			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	..... (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Punkt końcowy</b>			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	..... (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	

odpowiednio aby wystąpił punkt końcowy?	długi,	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort		a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
		b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
		c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
		d) nie określono		

**Tabela 115.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>

**Tabela 116.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

**Tabela 117.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 10.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

**Tabela 118.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –								

**Tabela 119.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

## 10.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 120.**

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

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak (rozdziały 3.7, 10.6)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak (rozdziały 3.3.3, 0)
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak (rozdziały 4.1., 4.2)
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak (rozdział 3.4.3)
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak (rozdziały 3.2, 10.2)
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak (rozdziały 3.3, 3.4)

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak (rozdział 10.6)
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak (rozdział 10.6)
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak (rozdział 10.6)
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak (rozdział 10.6)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak (rozdział 10.6)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak (rozdział 10.6)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak (rozdział 10.6)
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak (rozdział 10.6)
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak (rozdział 4 oraz wykresy forest-plot, rozdział 0)
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak (rozdział 6)

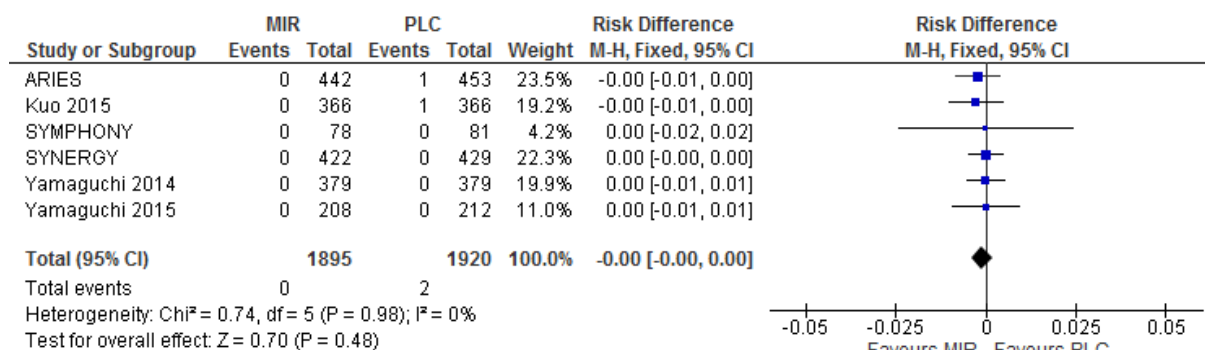


## 10.11. Wykresy forest-plot

### 10.11.1. Zgony

Rysunek 3.

Częstość występowania zgonów w czasie 12 tygodni

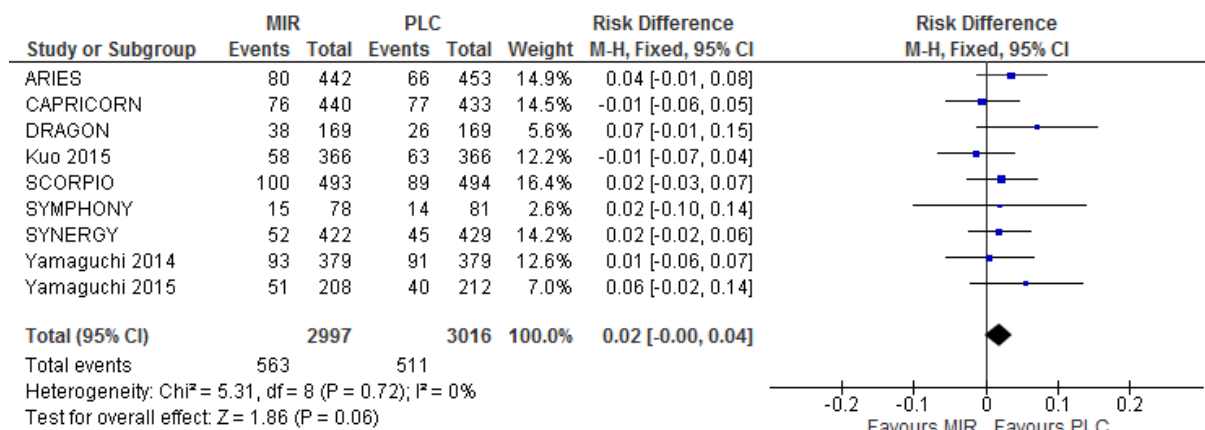


### 10.11.2. Działania niepożądane

#### 10.11.2.1. Działania niepożądane ogółem

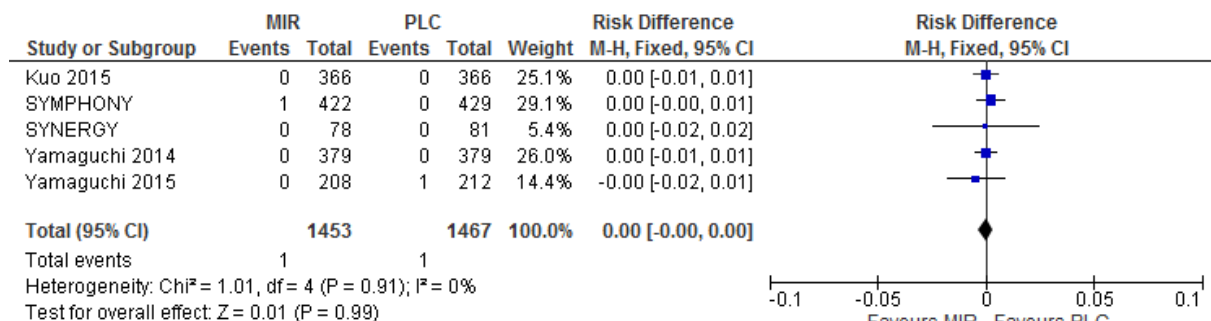
Rysunek 4.

Częstość występowania działań niepożądanych (ogółem) w czasie 12 tygodni



**Rysunek 5.**

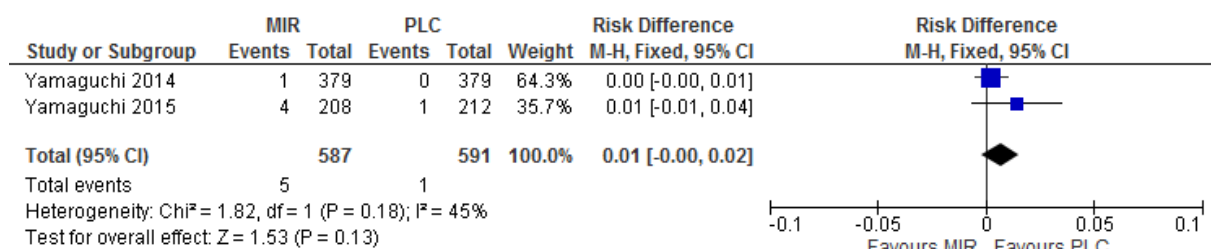
**Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (ogółem) w czasie 12 tygodni**



**10.11.2.2. Zaburzenia serca**

**Rysunek 6.**

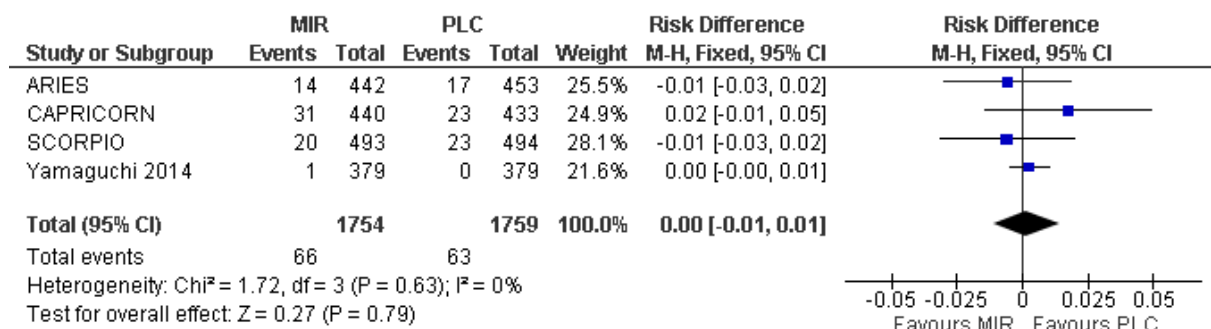
**Częstość występowania palpacji serca w czasie 12 tygodni**



**10.11.2.3. Zaburzenia naczyniowe**

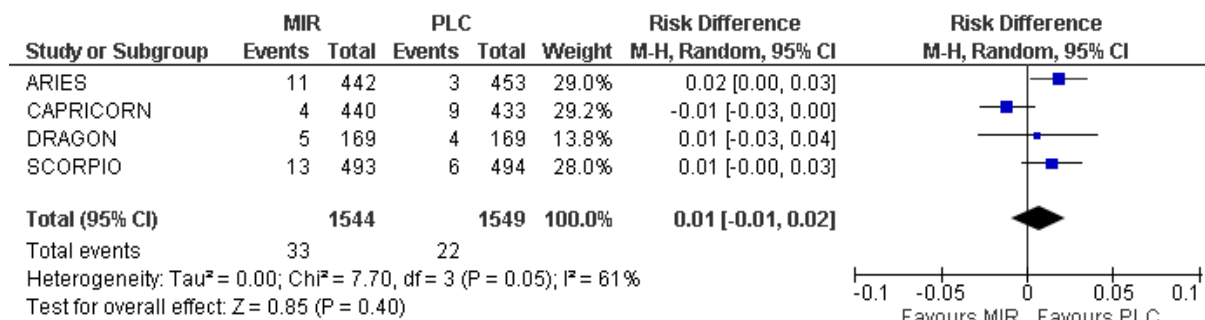
**Rysunek 7.**

**Częstość występowania nadciśnienia w czasie 12 tygodni**



### 10.11.2.4. Zaburzenia układu nerwowego

**Rysunek 8.**  
Częstość występowania bólu głowy w czasie 12 tygodni



**Rysunek 9.**  
Częstość występowania zawrotów głowy w czasie 12 tygodni



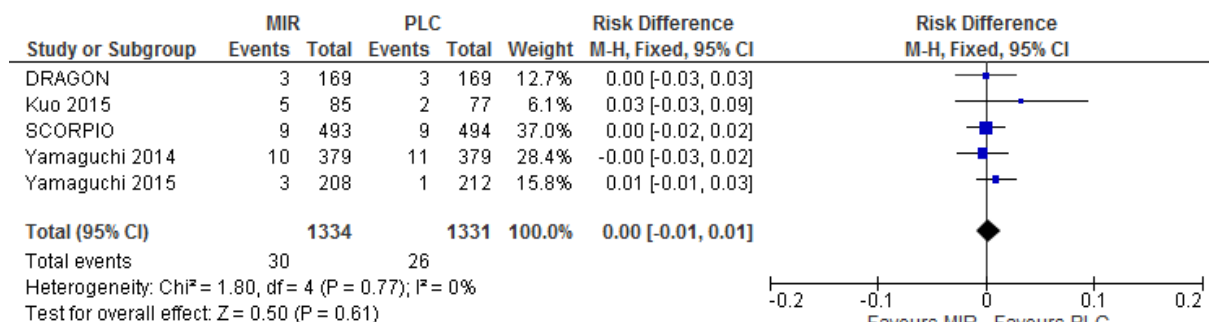
### 10.11.2.5. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

**Rysunek 10.**  
Częstość występowania zaparć w czasie 12 tygodni



Rysunek 11.

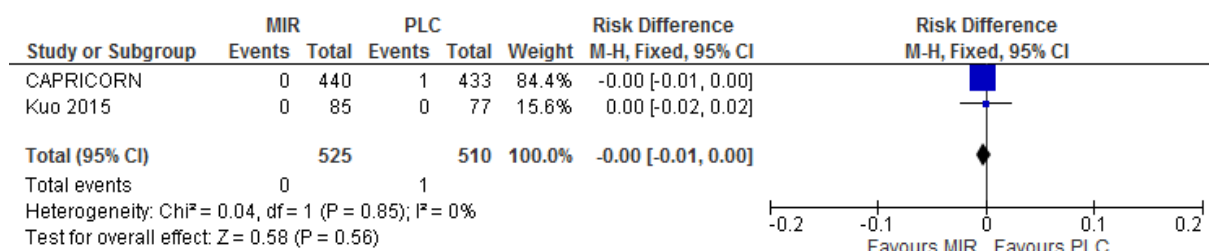
**Częstość występowania suchości w jamie ustnej w czasie 12 tygodni**



**10.11.2.6. Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Rysunek 12.

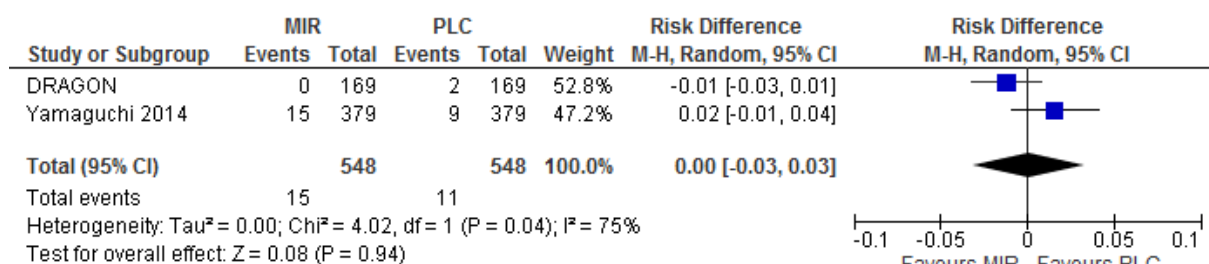
**Częstość występowania zatrzymania moczu w czasie 12 tygodni**



**10.11.2.7. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych**

Rysunek 13.

**Częstość występowania podwyższonego poziomu GGTP w czasie 12 tygodni**

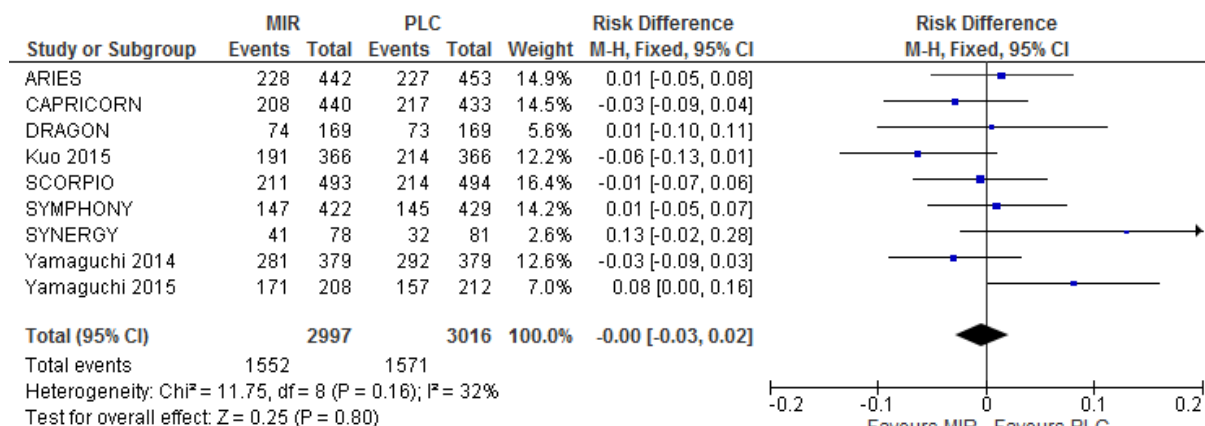


### 10.11.3. Zdarzenia niepożądane

#### 10.11.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

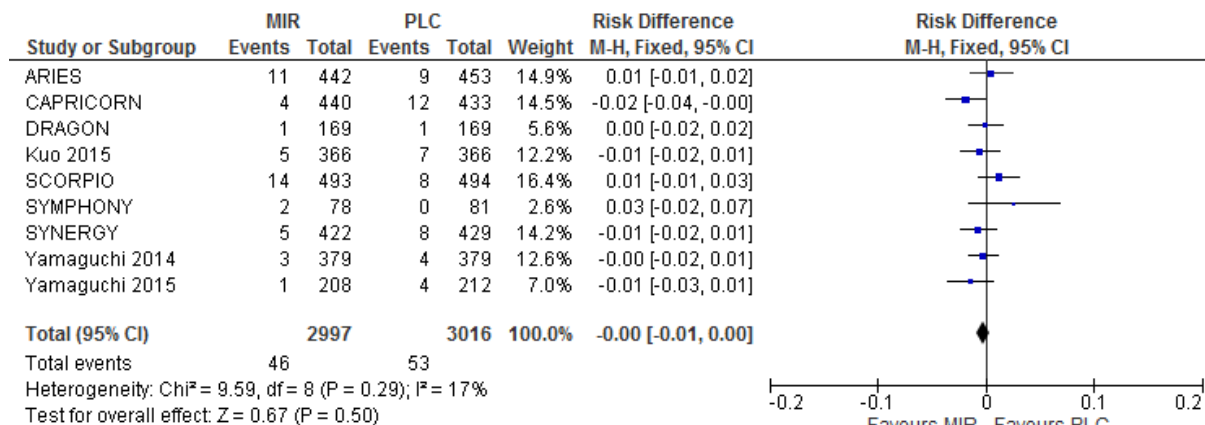
**Rysunek 14.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni**



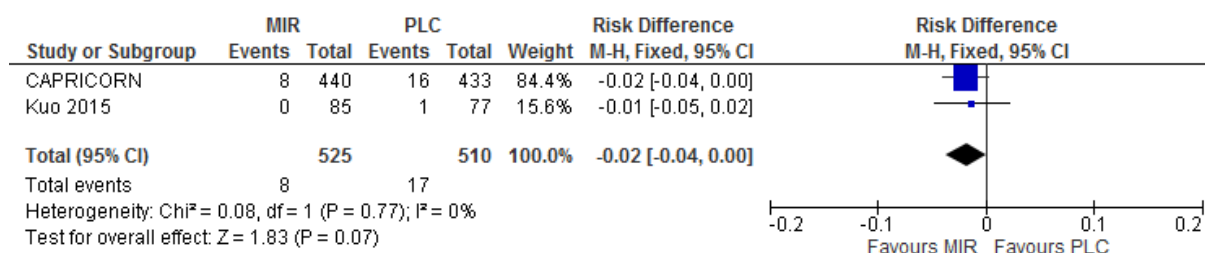
**Rysunek 15.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni**



**Rysunek 16.**

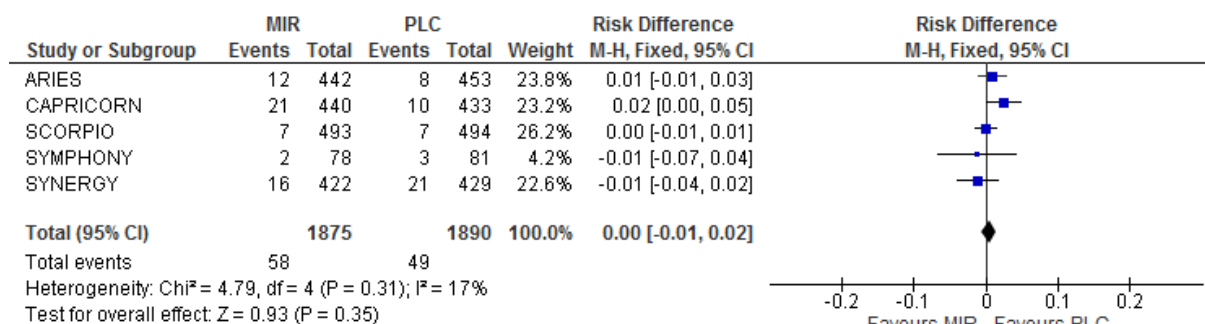
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w czasie 12 tygodni**



### 10.11.3.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

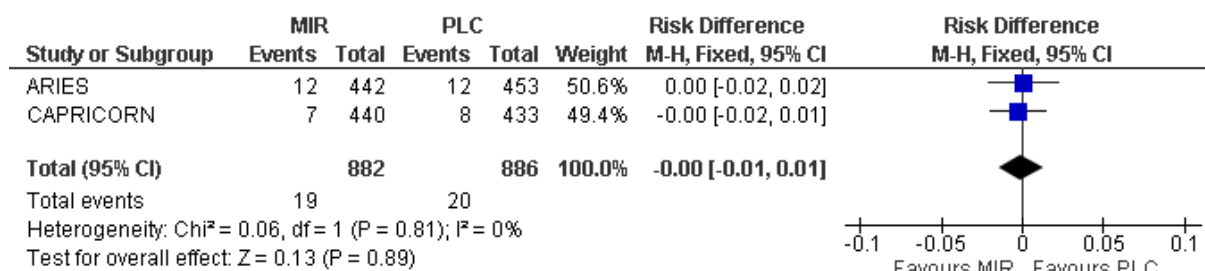
**Rysunek 17.**

**Częstość występowania zakażenia dróg moczowych w czasie 12 tygodni**



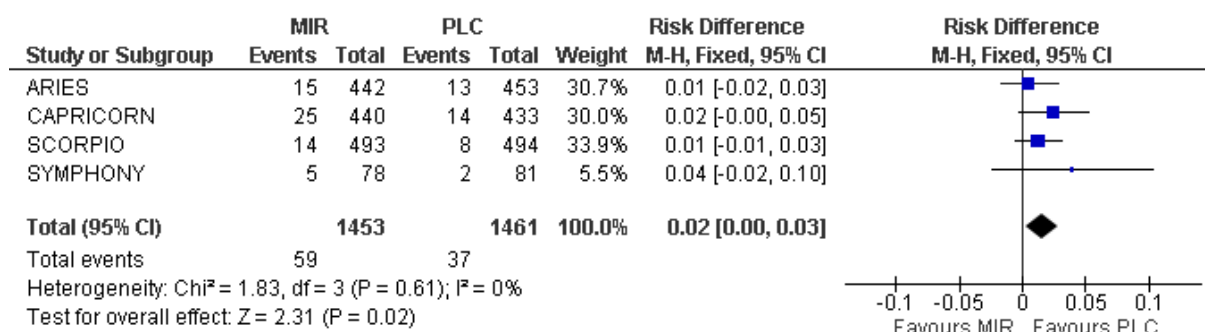
**Rysunek 18.**

**Częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych w czasie 12 tygodni**



**Rysunek 19.**

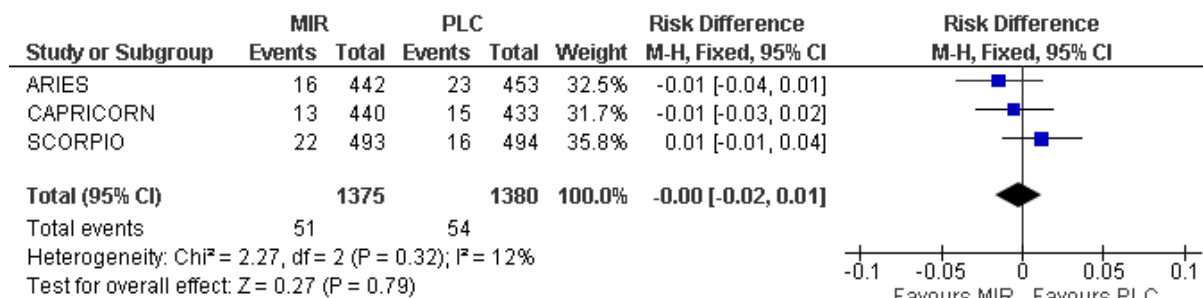
**Częstość występowania zapalenia nosogardzieli w czasie 12 tygodni**



### 10.11.3.3. Zaburzenia układu immunologicznego

**Rysunek 20.**

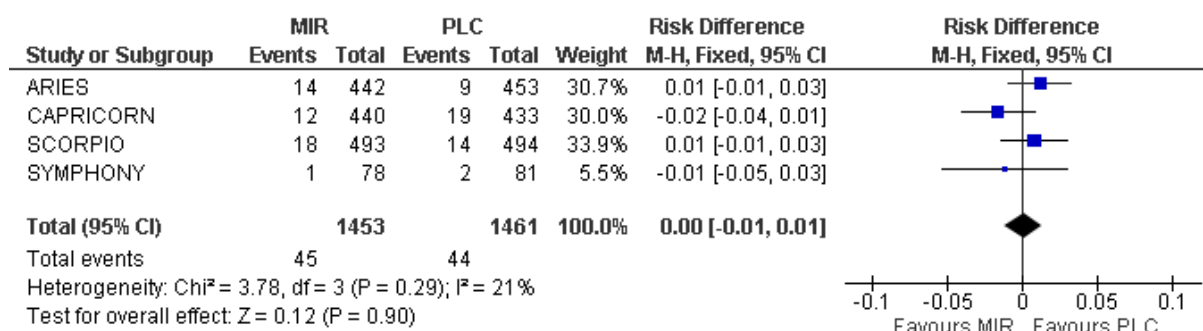
**Częstość występowania nadwrażliwości w czasie 12 tygodni**



### 10.11.3.4. Zaburzenia układu nerwowego

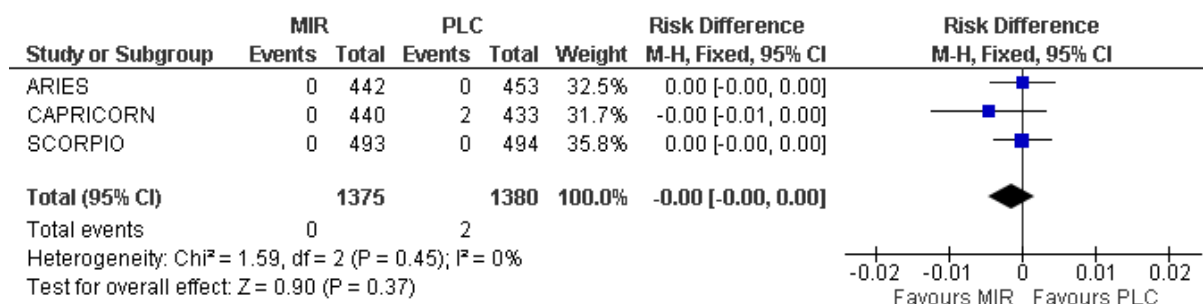
**Rysunek 21.**

**Częstość występowania bólu głowy w czasie 12 tygodni**



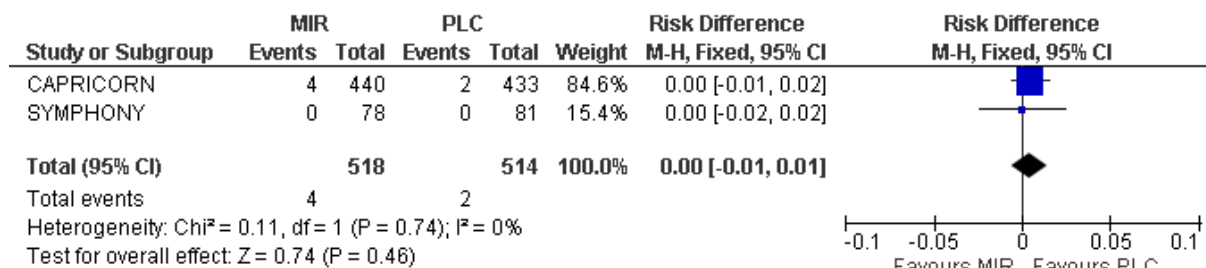
**Rysunek 22.**

**Częstość występowania omdleń/ataków w czasie 12 tygodni**



**Rysunek 23.**

**Częstość występowania omdleń/ataków w czasie 12 tygodni**



**10.11.3.5. Zaburzenia w obrębie oka**

**Rysunek 24.**

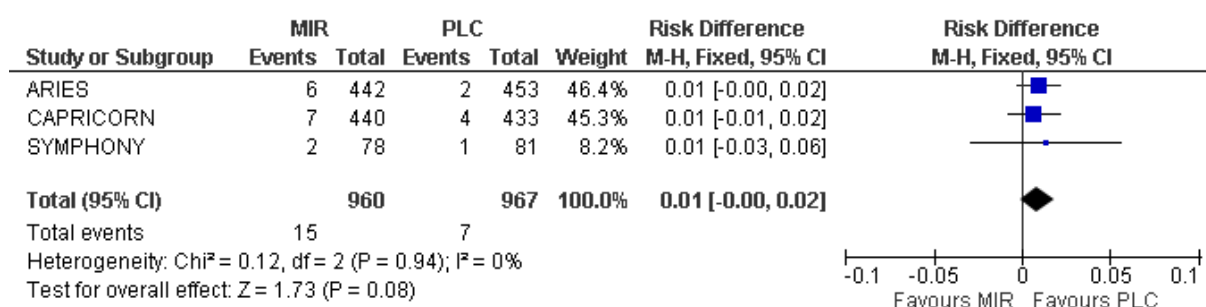
**Częstość występowania niewyraźnego widzenia w czasie 12 tygodni**



**10.11.3.6. Zaburzenia serca**

**Rysunek 25.**

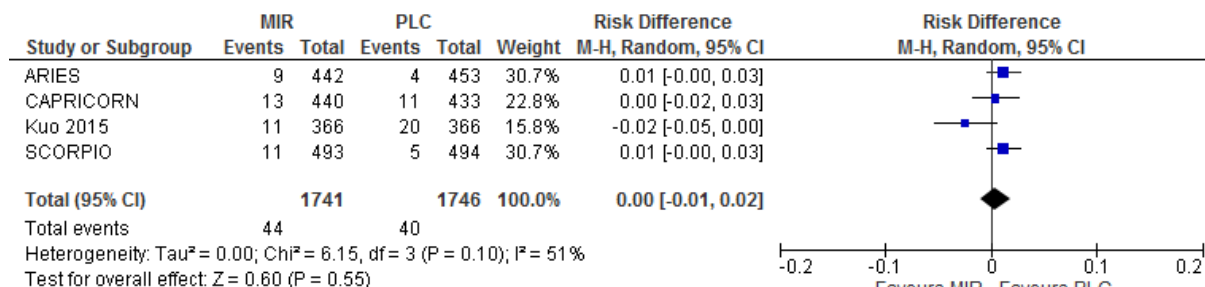
**Częstość występowania tachykardii w czasie 12 tygodni**





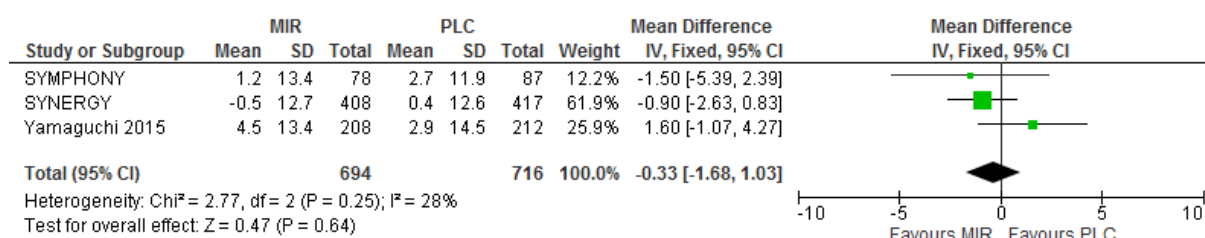
**Rysunek 26.**

**Częstość występowania arytmii serca jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni**



**Rysunek 27.**

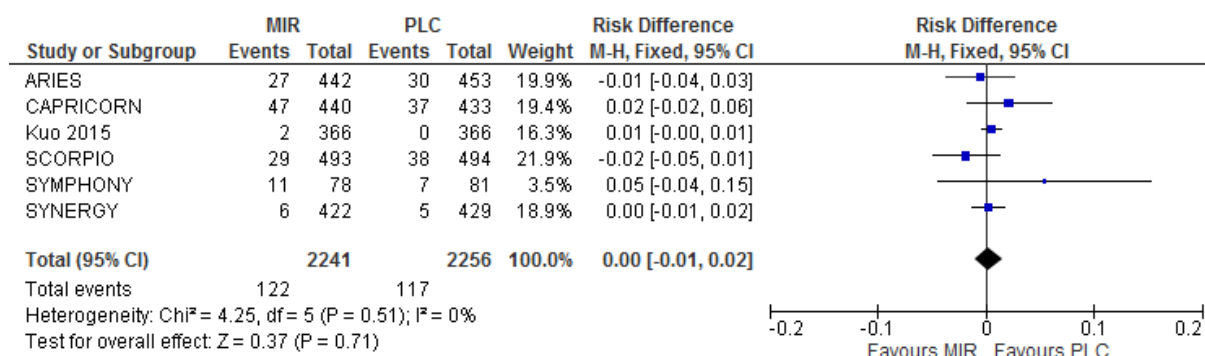
**Średnia zmiana wartości QTcF (względem wartości początkowej) w czasie 12 tygodni**



### 10.11.3.7. Zaburzenia naczyniowe

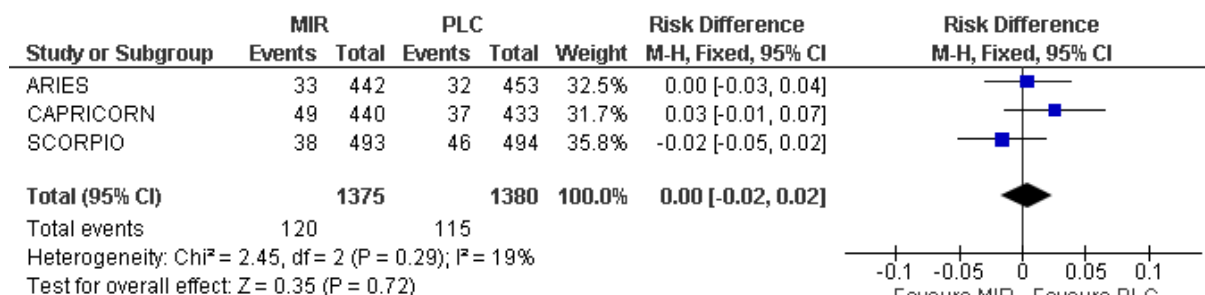
**Rysunek 28.**

**Częstość występowania nadciśnienia w czasie 12 tygodni**



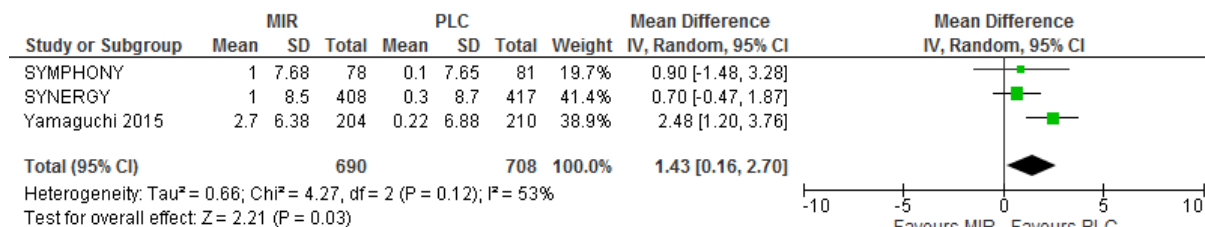
**Rysunek 29.**

**Częstość występowania nadciśnienia jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni**



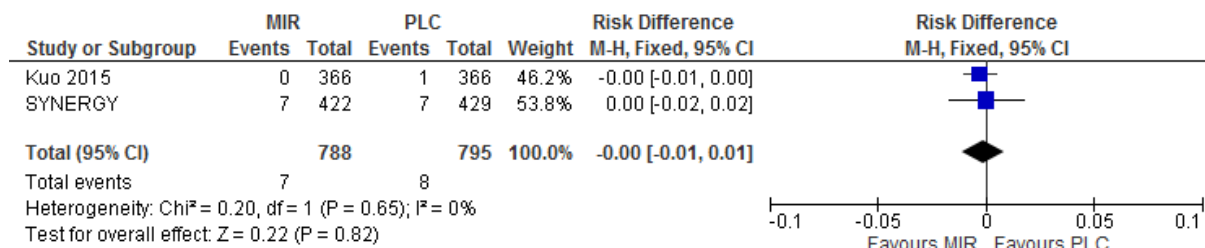
**Rysunek 30.**

**Średnia zmiana tętna w czasie 12 tygodni**



**Rysunek 31.**

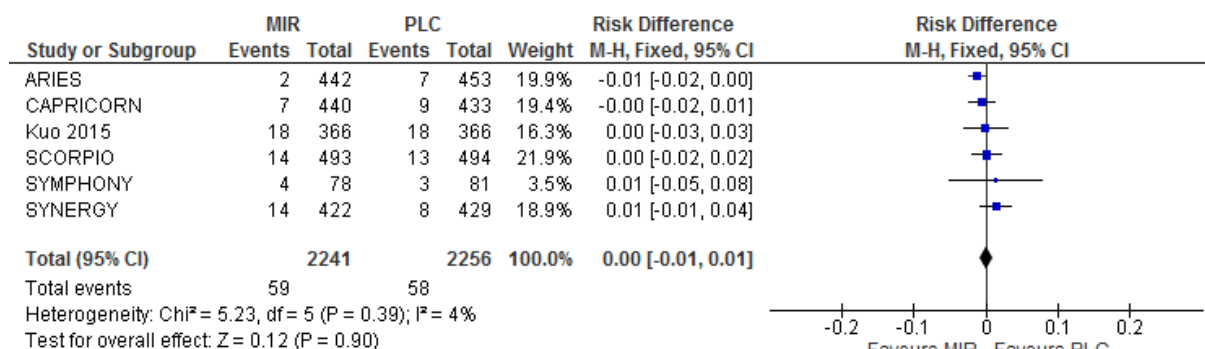
**Częstość występowania zwiększonego ciśnienia krwi w czasie 12 tygodni**



### 10.11.3.8. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

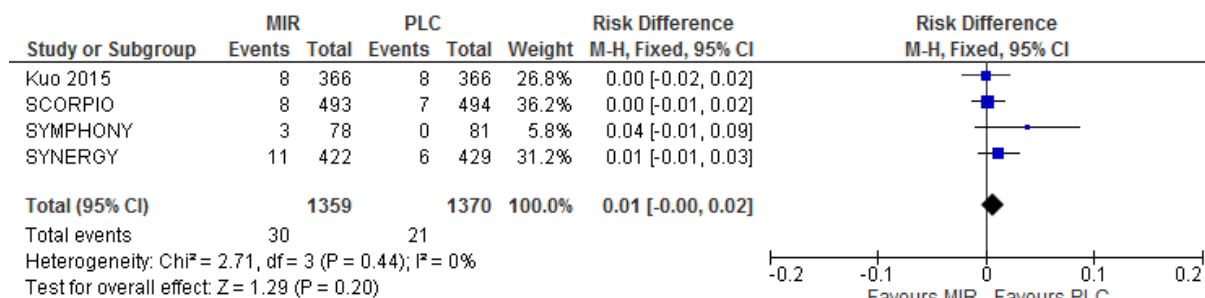
**Rysunek 32.**

**Częstość występowania suchości w jamie ustnej w czasie 12 tygodni**



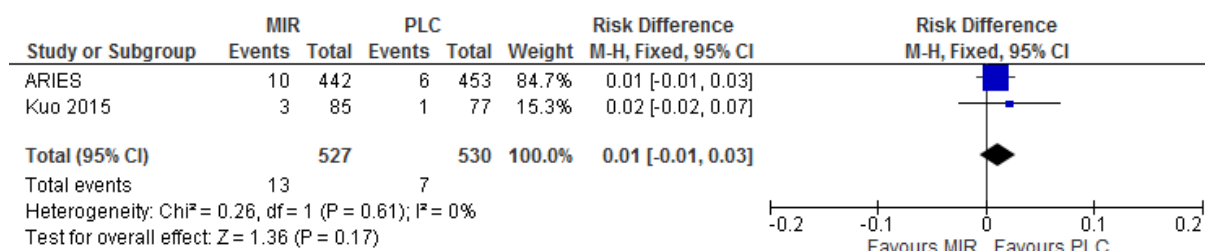
**Rysunek 33.**

**Częstość występowania zaparć w czasie 12 tygodni**



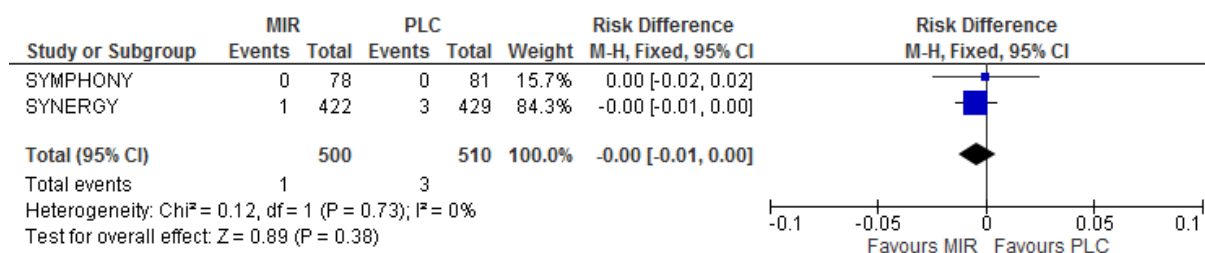
**Rysunek 34.**

**Częstość występowania biegunek w czasie 12 tygodni**



**Rysunek 35.**

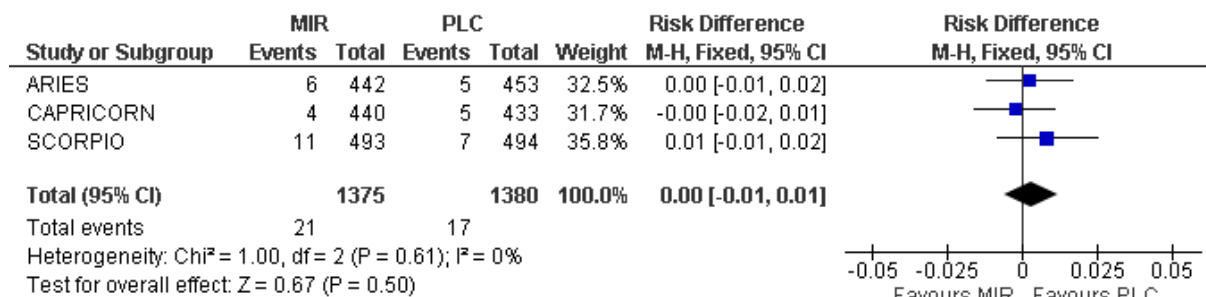
**Częstość występowania niestrawności w czasie 12 tygodni**



### 10.11.3.9. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

**Rysunek 36.**

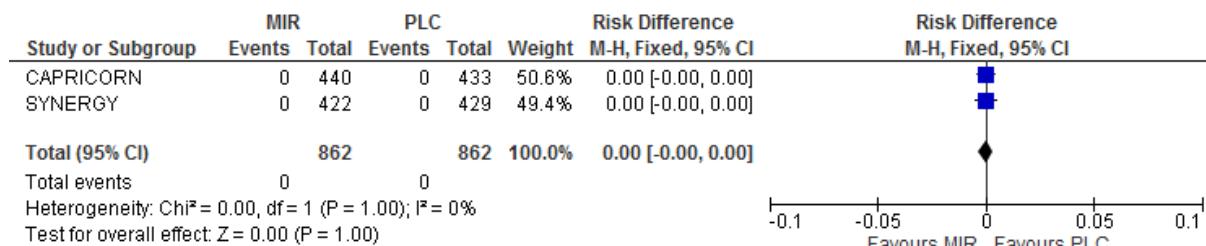
**Częstość występowania zaburzeń czynności wątroby jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni**



### 10.11.3.10. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

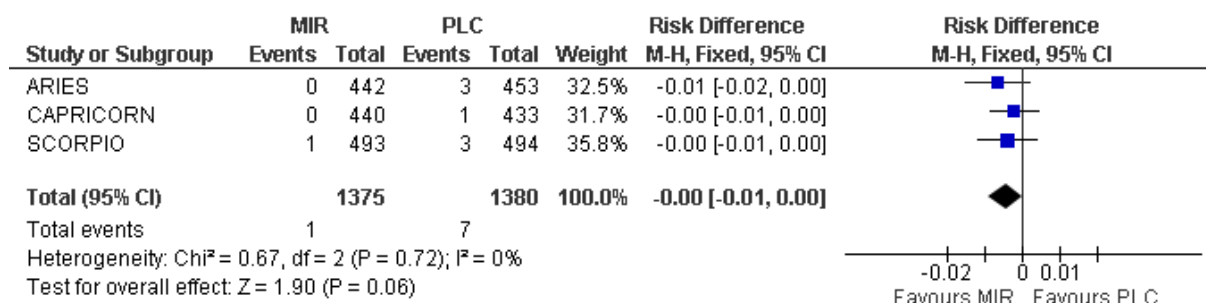
**Rysunek 37.**

**Częstość występowania nagłego zatrzymania moczu w czasie 12 tygodni**



**Rysunek 38.**

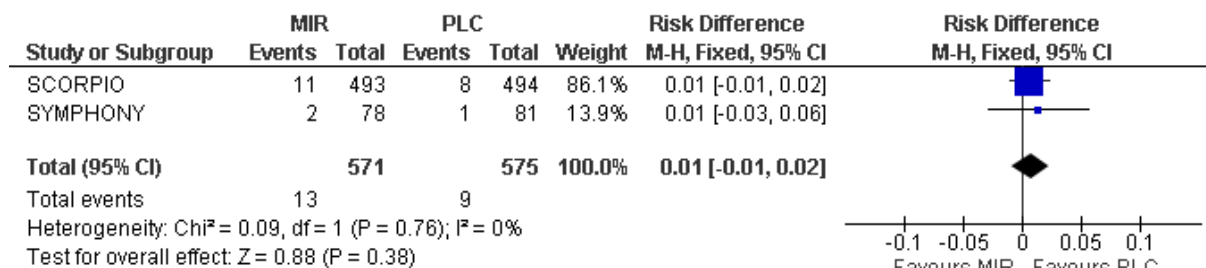
**Częstość występowania zatrzymania moczu jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni**



### 10.11.3.11. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

**Rysunek 39.**

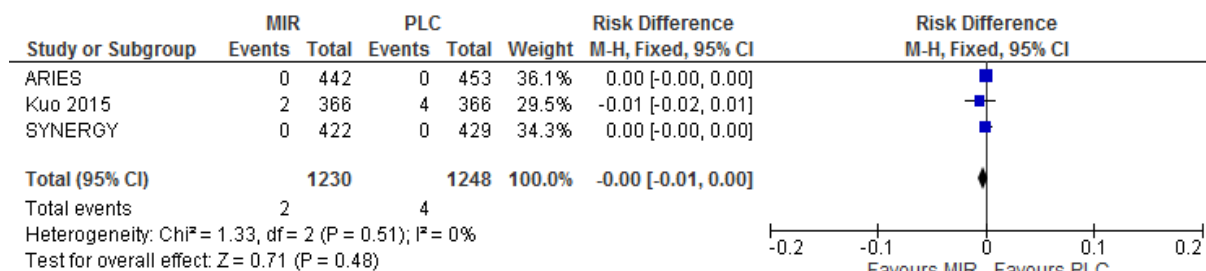
**Częstość występowania grypy w czasie 12 tygodni**



### 10.11.3.12. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

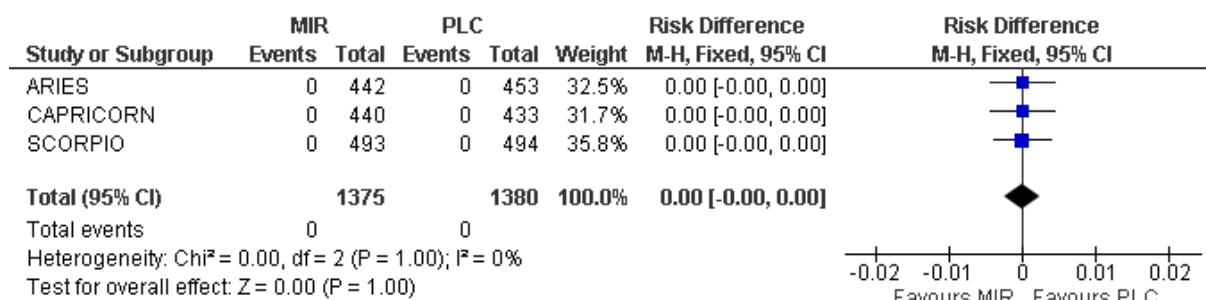
**Rysunek 40.**

**Częstość występowania wydłużenia odstępu QTc w czasie 12 tygodni**



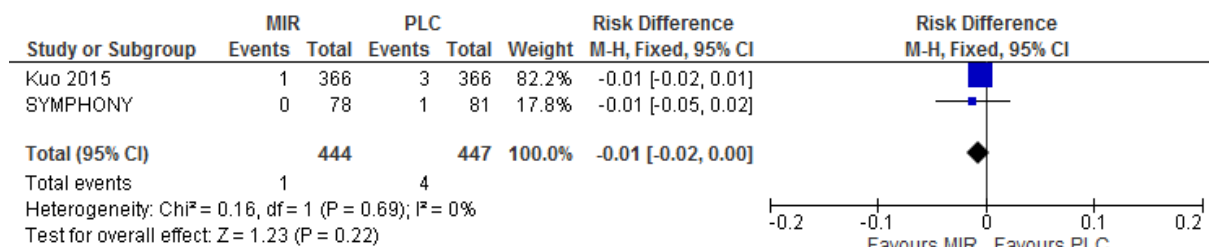
**Rysunek 41.**

**Częstość występowania częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes/wydłużenia odstępu QTc w czasie 12 tygodni**



**Rysunek 42.**

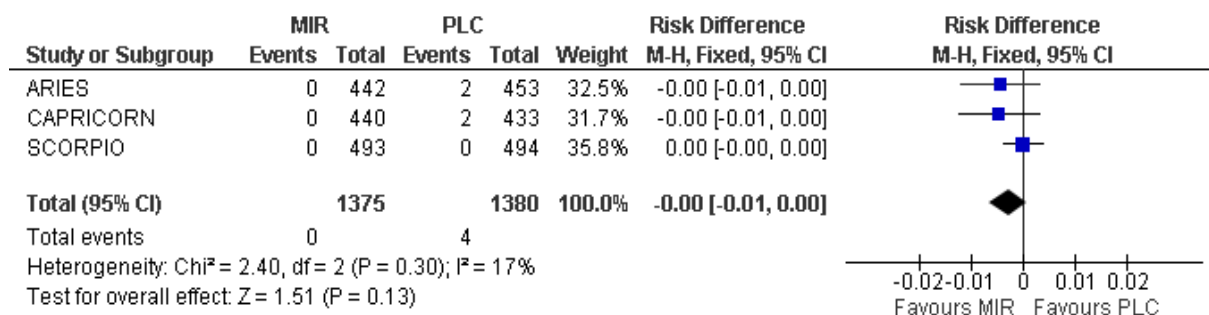
**Częstość występowania wydłużenia odstępu QT (na podstawie badania EKG) w czasie 12 tygodni**



**10.11.3.13. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (APTC/MACE)**

**Rysunek 43.**

**Częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (APTC/MACE) w czasie 12 tygodni**



## 11. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I .....	23
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II .....	27
<b>Tabela 3. Charakterystyka badań eksperymentalnych włączonych do analizy .....</b>	<b>38</b>
Tabela 4. Charakterystyka badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej włączonych do analizy .....	44
<b>Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej dla wybranych punktów końcowych uwzględnionych w analizie .....</b>	<b>52</b>
<b>Tabela 6. Punkty końcowe analizowane w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań randomizowanych .....</b>	<b>59</b>
<b>Tabela 7. Punkty końcowe analizowane w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych.....</b>	<b>61</b>
<b>Tabela 8. Podsumowanie oceny homogeniczności badań randomizowanych .....</b>	<b>67</b>
<b>Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych .....</b>	<b>72</b>
<b>Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Kuo 2015, SCORPIO, SYNERGY</i> wg zaleceń Cochrane .....</b>	<b>77</b>
<b>Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>SYMPHONY, Yamaguchi 2014</i> oraz <i>Yamaguchi 2015</i> wg zaleceń Cochrane .....</b>	<b>79</b>
Tabela 12. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	83
<b>Tabela 13. Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali OAB-q u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>86</b>

---

<b>Tabela 14. Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali TS-VAS u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>86</b>
<b>Tabela 15. Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>87</b>
<b>Tabela 16. Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>88</b>
<b>Tabela 17. Średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>89</b>
<b>Tabela 18. Średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>89</b>
<b>Tabela 19. Częstość występowania zgonów w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>91</b>
<b>Tabela 20. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>92</b>
<b>Tabela 21. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>93</b>
<b>Tabela 22. Częstość występowania zaburzeń psychicznych w czasie 12 tygodni na podstawie badania DRAGON (publikacja Chapple 2013b).....</b>	<b>94</b>
<b>Tabela 23. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>94</b>
<b>Tabela 24. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>95</b>
<b>Tabela 25. Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>96</b>
<b>Tabela 26. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>97</b>
<b>Tabela 27. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>98</b>

---



---

<b>Tabela 28. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>99</b>
<b>Tabela 29. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 12 tygodni na podstawie badań DRAGON (publikacja Chapple 2013b) .....</b>	<b>100</b>
<b>Tabela 30. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 12 tygodni na podstawie badań DRAGON (publikacja Chapple 2013b) oraz Yamaguchi 2014 .....</b>	<b>101</b>
<b>Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 6 oraz 12 tygodni.....</b>	<b>102</b>
<b>Tabela 32. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>105</b>
<b>Tabela 33. Częstość występowania nadwrażliwości w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>106</b>
<b>Tabela 34. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 6 oraz 12 tygodni.....</b>	<b>107</b>
<b>Tabela 35. Częstość występowania zaburzeń psychicznych w czasie 6 oraz 12 tygodni.....</b>	<b>108</b>
<b>Tabela 36. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 6 oraz 12 tygodni.....</b>	<b>109</b>
<b>Tabela 37. Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>110</b>
<b>Tabela 38. Średnia zmiana wartości odstępu QTc w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>113</b>
<b>Tabela 39. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 6 oraz 12 tygodni.....</b>	<b>114</b>
<b>Tabela 40. Średnia zmiana ciśnienia tętniczego w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>116</b>
<b>Tabela 41. Średnia zmiana tętna względem wartości wyjściowych w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>119</b>

---

---

<b>Tabela 42. Chorzy, u których stwierdzono zmianę ciśnienia skurczowego o co najmniej 15 mmHg, ciśnienia rozkurczowego o co najmniej 10 mmHg oraz tętna o co najmniej 10 uderzeń na minutę w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>120</b>
<b>Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 6 oraz 12 tygodni.....</b>	<b>121</b>
<b>Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>123</b>
<b>Tabela 45. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>124</b>
<b>Tabela 46. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 6 oraz 12 tygodni.....</b>	<b>125</b>
<b>Tabela 47. Zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>) .....</b>	<b>127</b>
<b>Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>Kuo 2015</i>.....</b>	<b>127</b>
<b>Tabela 49. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 6 tygodni.....</b>	<b>128</b>
<b>Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>128</b>
<b>Tabela 51. Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>129</b>
<b>Tabela 52. Częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>130</b>
<b>Tabela 53. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach chorych w starszym wieku (co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat) w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>Wagg 2014</i>.....</b>	<b>132</b>

---

---

<b>Tabela 54. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 52 tygodni.....</b>	<b>134</b>
<b>Tabela 55. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 52 tygodni .....</b>	<b>134</b>
<b>Tabela 56. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 52 tygodni.....</b>	<b>135</b>
<b>Tabela 57. Częstość występowania zaburzeń w wynikach laboratoryjnych w czasie 52 tygodni.....</b>	<b>135</b>
<b>Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 52 tygodni.....</b>	<b>136</b>
<b>Tabela 59. Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 52 tygodni .....</b>	<b>136</b>
<b>Tabela 60. Średnia zmiana względem wartości początkowych jakości życia ocenionej za pomocą skali OABq-SF u chorych w populacji ogółem w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>138</b>
<b>Tabela 61. Średnia zmiana względem wartości początkowych jakości życia ocenionej za pomocą skali PPIUS u chorych w populacji ogółem w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>138</b>
<b>Tabela 62. Średnia zmiana względem wartości początkowych jakości życia ocenionej za pomocą skali VAS-UB u chorych w populacji ogółem w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>139</b>
<b>Tabela 63. Średnia zmiana względem wartości początkowych jakości życia ocenionej za pomocą skali ICIQ-FLUTS u chorych w populacji w czasie 52 tygodni.....</b>	<b>140</b>
<b>Tabela 64. Średnia zmiana względem wartości początkowych jakości życia ocenionej za pomocą skali PFDI u chorych w populacji w czasie 52 tygodni.....</b>	<b>140</b>
<b>Tabela 65. Wynik w skali PGI-I po 52 tygodniach.....</b>	<b>141</b>

---

---

<b>Tabela 66. Odpowiedź na leczenie w skali GRA w zależności od odsetka chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi po 12 tygodniach.....</b>	<b>142</b>
<b>Tabela 67. Analiza czynników predykcyjnych sukcesu terapeutycznego terapii MIR (GRA≥1) po 12 tygodniach .....</b>	<b>142</b>
<b>Tabela 68. Średnia zmiana liczby mikcji względem wartości początkowych w ciągu doby u chorych w populacji ogółem w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>143</b>
<b>Tabela 69. Średnia zmiana względem wartości początkowych liczby epizodów parcia naglącego w ciągu doby u chorych w populacji ogółem w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>144</b>
<b>Tabela 70. Średnia zmiana względem wartości początkowych liczby epizodów nocnego oddawania moczu u chorych w populacji ogółem w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>145</b>
<b>Tabela 71. Częstość występowania zgonów w czasie 52 tygodni .....</b>	<b>146</b>
<b>Tabela 72. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 12, 52 oraz 65 tygodni.....</b>	<b>147</b>
<b>Tabela 73. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 65 tygodni .....</b>	<b>148</b>
<b>Tabela 74. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>148</b>
<b>Tabela 75. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>149</b>
<b>Tabela 76. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 12, 52 oraz 65 tygodni.....</b>	<b>149</b>
<b>Tabela 77. Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 12 oraz 52 tygodni .....</b>	<b>150</b>
<b>Tabela 78. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>151</b>
<b>Tabela 79. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 12 oraz 65 tygodni.....</b>	<b>151</b>

---

---

<b>Tabela 80</b> Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 12 oraz 65 tygodni.....	152
<b>Tabela 81.</b> Zmiana objętości zalegającego moczu w pęcherzu względem wartości początkowych po 12 tygodniach .....	153
<b>Tabela 82.</b> Zmiana objętości zalegającego moczu w pęcherzu względem wartości początkowych po 65 tygodniach .....	154
<b>Tabela 83.</b> Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi w czasie 65 tygodni.....	154
<b>Tabela 84.</b> Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 12 tygodni.....	154
<b>Tabela 85.</b> Częstość występowania zaburzeń w wynikach laboratoryjnych w czasie 12 tygodni.....	155
<b>Tabela 86.</b> Częstość występowania infekcji w czasie 52 tygodni .....	155
<b>Tabela 87.</b> Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 oraz 52 tygodni.....	156
<b>Tabela 88.</b> Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w okresie 12 oraz 52 tygodni.....	157
<b>Tabela 89.</b> Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w okresie 12 tygodni.....	157
<b>Tabela 90</b> Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w okresie 12 oraz 26 tygodni.....	158
<b>Tabela 91.</b> Częstość występowania zgonów w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>TAURUS</i> (publikacja <i>Chapple 2013a</i> ) .....	160
<b>Tabela 92.</b> Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>TAURUS</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i> ) .....	160

---

---

<b>Tabela 93. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 52 tygodni na podstawie badania oraz TAURUS (publikacje Chapple 2013a, Raport STA 2013) .....</b>	<b>161</b>
Tabela 94. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach chorych w starszym wieku (co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat) w czasie 52 tygodni na podstawie badania TAURUS (publikacja Wagg 2014).....	162
<b>Tabela 95. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 52 tygodni na podstawie badania TAURUS (publikacja Chapple 2013a) .....</b>	<b>164</b>
Tabela 96. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 52 tygodni na podstawie badania TAURUS (publikacja Chapple 2013a) .....	164
Tabela 97. Średnia zmiana tętna w pomiarach przed i po południu w czasie ostatniej wizyty (52 tydzień) na podstawie badania TAURUS (publikacja Chapple 2013a) .....	165
Tabela 98. Średnia zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarach przed i po południu w czasie ostatniej wizyty (52 tydzień, ang. <i>final visit</i> ) na podstawie badania TAURUS (publikacja Chapple 2013a) .....	165
Tabela 99. Częstość występowania skrajnych wartości oraz zmian w wartościach QTc na podstawie badania TAURUS (publikacja Chapple 2013a) .....	166
Tabela 100. Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych mirebegronem.....	174
<b>Tabela 101. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u dorosłych chorych leczonych mirabegronem (Betmiga®) .....</b>	<b>178</b>
Tabela 102. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla mirabegronu w populacji docelowej.....	195
Tabela 103. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....	198

---

---

Tabela 104. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	198
Tabela 105. Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	200
Tabela 106. Ocena jakości przeglądów systematycznych na podstawie skali AMSTAR 2 ..	204
<b>Tabela 107. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap</b> ..	<b>269</b>
<b>Tabela 108. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap</b>	<b>273</b>
Tabela 109. Kryteria Cook.....	276
Tabela 110. Skala AMSTAR 2.....	276
Tabela 111. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	278
Tabela 112. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	278
<b>Tabela 113. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....</b>	<b>279</b>
<b>Tabela 114. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych .....</b>	<b>280</b>
Tabela 115. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	281
Tabela 116. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	282
<b>Tabela 117. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>.....</b>	<b>283</b>
<b>Tabela 118. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....</b>	<b>284</b>
<b>Tabela 119. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....</b>	<b>284</b>
Tabela 120. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ....	285

---





## 12. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....	25
<b>Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....</b>	<b>33</b>
Rysunek 3. Częstość występowania zgonów w czasie 12 tygodni.....	287
Rysunek 4. Częstość występowania działań niepożądanych (ogółem) w czasie 12 tygodni.....	287
Rysunek 5. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (ogółem) w czasie 12 tygodni .....	288
Rysunek 6. Częstość występowania palpacji serca w czasie 12 tygodni .....	288
Rysunek 7. Częstość występowania nadciśnienia w czasie 12 tygodni.....	288
Rysunek 8. Częstość występowania bólu głowy w czasie 12 tygodni.....	289
Rysunek 9. Częstość występowania zawrotów głowy w czasie 12 tygodni.....	289
Rysunek 10. Częstość występowania zaparc w czasie 12 tygodni.....	289
Rysunek 11. Częstość występowania suchości w jamie ustnej w czasie 12 tygodni..	290
Rysunek 12. Częstość występowania zatrzymania moczu w czasie 12 tygodni.....	290
Rysunek 13. Częstość występowania podwyższonego poziomu GGTP w czasie 12 tygodni.....	290
Rysunek 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni.....	291
Rysunek 15. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni .....	291
Rysunek 16. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w czasie 12 tygodni .....	291

---

<b>Rysunek 17. Częstość występowania zakażenia dróg moczowych w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>292</b>
<b>Rysunek 18. Częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>292</b>
<b>Rysunek 19. Częstość występowania zapalenia nosogardzieli w czasie 12 tygodni ..</b>	<b>292</b>
<b>Rysunek 20. Częstość występowania nadwrażliwości w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>293</b>
<b>Rysunek 21. Częstość występowania bólu głowy w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>293</b>
<b>Rysunek 22. Częstość występowania omdleń/ataków w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>293</b>
<b>Rysunek 23. Częstość występowania omdleń/ataków w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>294</b>
<b>Rysunek 24. Częstość występowania niewyraźnego widzenia w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>294</b>
<b>Rysunek 25. Częstość występowania tachykardii w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>294</b>
<b>Rysunek 26. Częstość występowania arytmii serca jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>295</b>
<b>Rysunek 27. Średnia zmiana wartości QTcF (względem wartości początkowej) w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>295</b>
<b>Rysunek 28. Częstość występowania nadciśnienia w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>295</b>
<b>Rysunek 29. Częstość występowania nadciśnienia jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>296</b>
<b>Rysunek 30. Średnia zmiana tętna w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>296</b>
<b>Rysunek 31. Częstość występowania zwiększonego ciśnienia krwi w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>296</b>
<b>Rysunek 32. Częstość występowania suchości w jamie ustnej w czasie 12 tygodni..</b>	<b>297</b>
<b>Rysunek 33. Częstość występowania zaparć w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>297</b>

---

---

<b>Rysunek 34. Częstość występowania biegunek w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>297</b>
<b>Rysunek 35. Częstość występowania niestrawności w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>297</b>
<b>Rysunek 36. Częstość występowania zaburzeń czynności wątroby jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>298</b>
<b>Rysunek 37. Częstość występowania nagłego zatrzymania moczu w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>298</b>
<b>Rysunek 38. Częstość występowania zatrzymania moczu jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>298</b>
<b>Rysunek 39. Częstość występowania grypy w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>299</b>
<b>Rysunek 40. Częstość występowania wydłużenia odstępu QTc w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>299</b>
<b>Rysunek 41. Częstość występowania częstoskurczu komorowego typu <i>torsade de pointes</i>/wydłużenia odstępu QTc w czasie 12 tygodni.....</b>	<b>299</b>
<b>Rysunek 42. Częstość występowania wydłużenia odstępu QT (na podstawie badania EKG) w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>300</b>
<b>Rysunek 43. Częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (APTC/MACE) w czasie 12 tygodni .....</b>	<b>300</b>

---

## 13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Analiza problemu decyzyjnego, Betmiga® (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, MAHTA 2018
3. Barber M.D., Walters M.D., Cundiff G.W., i in., *Responsiveness of the Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI) and Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ) in women undergoing vaginal surgery and pessary treatment for pelvic organ prolapse*, Am J Obstet Gynecol. 2006 May;194(5):1492-8.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015; Treatment of Overactive Bladder (OAB) with Symptoms of Urgency, Urgency Incontinence and Urinary Frequency; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349284/> (data dostępu: 13.06.2018 r.)
5. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1; 126(5): 376-80
6. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
7. Gotoh M., Homma Y., Yokoyama O., i in., *Responsiveness and Minimal Clinically Important Change in Overactive Bladder Symptom Score*, Urology 78: 768–773, 2011
8. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 14.06.2018 r.)
9. Hilton P., Armstrong N., Brennan C i in., *on behalf of the INVESTIGATE studies group*. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2015 Feb, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274503/> (data dostępu: 13.06.2018 r.)
10. Hossack T., Woo H., *Validation of a patient reported outcome questionnaire for assessing success of endoscopic prostatectomy*, Prostate Int. 2014 Dec;2(4):182-7.
11. Hsiao S.M., Lin H.H., Kuo H.C., *Factors Associated with Therapeutic Efficacy of Intravesical OnabotulinumtoxinA Injection for Overactive Bladder Syndrome*, PLoS One. 2016, 11(1): 1-13
12. ICIQ-FLUTS, <http://www.iciq.net/ICIQ.FLUTS.html> (data dostępu: 16.06.2018 r.)

13. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
14. MedDRA; [http://bioportal.bioontology.org/ontologies/42280?p=terms&jump\\_to\\_nav=true&conceptid=10003988](http://bioportal.bioontology.org/ontologies/42280?p=terms&jump_to_nav=true&conceptid=10003988) (data dostępu: 13.06.2018 r.)
15. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Lower urinary tract symptoms: Evidence Update March 2012, A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 97 'The management of lower urinary tract symptoms in men' (2010)*
16. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 13.06.2018 r.)
17. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf) (data dostępu: 16.06.2018 r.)
18. *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*
19. Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*, BMJ 2017;358:j4008
20. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dziennik Ustaw Nr 122, Poz. 696
21. Wells G.A., Shea B., O'Connell D., i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu: 15.06.2018r.)

### **Publikacje włączone do analizy (etap I)**

22. Bragg R., Hebel D., Vouri S.M., i in., *Mirabegron: a Beta-3 agonist for overactive bladder*, Consult Pharm. 2014 Dec;29(12):823-37

- 
23. Bridgeman M.B., Friia N.J., Taft C., i in., *Mirabegron: beta3-adrenergic receptor agonist for the treatment of overactive bladder*, *Annals of Pharmacotherapy*. 47 (7-8) (pp 1029-1038), 2013
  24. Caremel R., Loutochin O., Corcos J., *What do we know and not know about mirabegron, a novel  $\beta_3$  agonist, in the treatment of overactive bladder?* *Int Urogynecol J*. 2014 Feb; 25(2):165-70
  25. Chen H.L., Chen T.C., Chang H.M., i in., *Mirabegron is alternative to antimuscarinic agents for overactive bladder without higher risk in hypertension: a systematic review and meta-analysis*. *World J Urol*. 2018 Mar 19
  26. Cui Y., Zong H., Yang C., i in., *The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials*, *Int Urol Nephrol*. 2014 Jan;46(1): 275-84
  27. Drake M.J., Nitti V.W., Ginsberg D.A., i in., *Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis*, *BJU Int*. 2017 Nov;120(5):611-622
  28. Fest J.; Pfalzgraf D.; Weiss C.; i in., *Evaluating the efficacy and tolerability of mirabegron, a beta3-adrenoceptor agonist, for the treatment of overactive bladder: Systematic review and network meta-analysis* *Journal of Clinical Urology*. 10 (6) (pp 557-567), 2017. Date of Publication: 01 Nov 2017
  29. Kelleher C., Hakimi Z., Zur R., i in., *Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis*. *Eur Urol*. 2018 Apr 23. pii: S0302-2838(18)30201-X
  30. Leone Roberti Maggiore U., Cardozo L., Ferrero S., i in., *Mirabegron in the treatment of overactive bladder*, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 15 (6) (pp 873-887), 2014
  31. Maman K., Aballea S., Nazir J., i in., *Comparative efficacy and safety of treatments for the management of overactive bladder: A systematic literature review and mixed treatment comparison*, *European Urology* 65 (2014) 755 – 765
  32. Obloza A., Kirby J., Yates D., i in., *Indirect treatment comparison (ITC) of medical therapies for an overactive bladder*, *Neurourol Urodyn*. 2017 Sep;36(7):1824-1831
  33. Olivera C.K., Meriwether K., El-Nashar S., i in., *Nonantimuscarinic treatment for overactive bladder: a systematic review*, *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jul;215(1):34-57
-

- 
34. Rosa G.M., Baccino D., Valbusa A., i in., *Cardiovascular effects of antimuscarinic agents and beta3-adrenergic receptor agonist for the treatment of overactive bladder* Expert Opin Drug Saf. 2018 May;17(5):487-497
  35. Rosa G.M., Ferrero S., Nitti V.W., i in., *Cardiovascular Safety of  $\beta$ 3-adrenoceptor Agonists for the Treatment of Patients with Overactive Bladder Syndrome*, Eur Urol. 2016 Feb;69(2):311-23
  36. Rossanese M., Novara G., Challacombe B., i in., *Critical analysis of phase 2 and 3 randomized control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a  $\beta$ 3 adrenoceptor agonist (Mirabegron) for overactive bladder (OAB)*. BJU Int. 2014 Mar 7
  37. Sacco E., Bientinesi R., Tienforti D., i in., *Discovery history and clinical development of mirabegron for the treatment of overactive bladder and urinary incontinence*. Expert Opinion on Drug Discovery. 9 (4) (pp 433-448), 2014
  38. Sanford M., *Mirabegron: A review of its use in patients with overactive bladder syndrome*, Drugs. 73 (11) (pp 1213-1225), 2013
  39. Sebastianelli A., Russo G.I., Kaplan S.A., i in., *Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine* Int J Urol. 2018 Mar;25(3):196-205
  40. Wagg A., Nitti V.W., Kelleher C., i in., *Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics*, Curr Med Res Opin. 2016;32(4):621-38
  41. Wu T., Duan X, Cao C.X., i in., *The role of mirabegron in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis*, Urol Int. 2014;93(3):326-37

#### **Publikacje wykluczone z analizy (etap I)**

42. Andersson K.E., Chapple C.R., Cardozo L., i in., *Pharmacological treatment of overactive bladder: Report from the International Consultation on Incontinence*, Current Opinion in Urology 2009, 19 (4):380-394
  43. Andersson K.E., Martin N., Nitti V., *Selective beta3-adrenoceptor agonists for the treatment of overactive bladder*, Journal of Urology 2013, 190 (4):1173-1180
  44. Andersson K.E., *New developments in the management of overactive bladder: Focus on mirabegron and on a botulinum toxin A*, Therapeutics and Clinical Risk Management 2013, 9(1):161-170
-

- 
45. Andersson K.E., Pharmacology: Cardiovascular effects of mirabegron, *Nat Rev Urol.* 2017 Oct;14(10):587-588
  46. Andersson K.E., *The use of pharmacotherapy for male patients with urgency and stress incontinence*, *Current Opinion in Urology.* 24 (6) (pp 571-577), 2014
  47. Angulo J.C., Khullar V., Nitti V.W., i in., *Evidence available on the use of the selective  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of overactive bladder*, *Actas Urol Esp.* 2013, 37(10):640-51
  48. Athanasopoulos A., Cruz F., *The medical treatment of overactive bladder, including current and future treatments*, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2011, 12 (7):1041-1055
  49. Bhide A.A., Digesu G.A., Fernando R., i in., *Use of mirabegron in treating overactive bladder*, *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction* 2012, 23 (10):1345-1348
  50. Brasure M., MacDonald R., Dahm P., i in., *Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: A Review*, Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2016 May. Report No.: 16-EHC024-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews
  51. Castro-Diaz D., Chapple C.R., Hakimi Z., i in., *The effect of mirabegron on patient-related outcomes in patients with overactive bladder: the results of post hoc correlation and responder analyses using pooled data from three randomized Phase III trials*, *Qual Life Res.* 2015 Jul;24(7):1719-27
  52. Chancellor M.B., Levanovich P., Rajaganapathy B.R., i in., *Optimum management of overactive bladder: Medication vs Botox vs InterStim vs Urgent PC*, *Urology Practice.* 1 (1) (pp 7-12), 2014
  53. Chapple C.R., Cardozo L., Nitti V., i in., *Mirabegron in overactive bladder: A review of efficacy, safety, and tolerability*, *Neurourology and Urodynamics.* 33 (1) (pp 17-30), 2014
  54. Chapple C.R., Nitti V.W., Khullar V., i in., *Onset of action of the  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist, mirabegron, in Phase II and III clinical trials in patients with overactive bladder*, *World J Urol.* 2014 Jan 24
  55. Chapple C.R., Siddiqui E., *Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on male, elderly and antimuscarinic poor-responder populations, and patients with OAB in Asia*, *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017 Feb; 10(2):131-151
-



- 
56. Chua M.E., Lapitan M.C, Silangcruz J.M.A., i in., *Beta-3 adrenergic receptor agonist for adult with overactive bladder*, Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2015 NO: 3 PB: John Wiley & Sons, Ltd
  57. Cornu J.N., *Actual treatment of overactive bladder and urge urinary incontinence*, Minerva Urologica e Nefrologica 2013, 65 (1):21-35
  58. Drake M.J., *Emerging drugs for treatment of overactive bladder and detrusor overactivity*, Expert Opinion on Emerging Drugs 2008, 13 (3):431-446
  59. Ellsworth P., *Treatment of overactive bladder symptoms beyond antimuscarinics: Current and future therapies*, Postgraduate Medicine 2012, 124 (3):16-27
  60. Fullhase C., Soler R., Gratzke C., *New strategies in treating male lower urinary tract symptoms*, Current Opinion in Urology. 24 (1) (pp 29-35), 2014
  61. Hanna-Mitchell A.T., Birder L.A., *New insights into the pharmacology of the bladder*, Current Opinion in Urology 2008, 18 (4): 347-352
  62. Hopkinson V.C.G., Pearce I., *Pharmacotherapy in overactive bladder*, Journal of Clinical Urology. 11 (1) (pp 38-47), 2018.
  63. Iitsuka H.; Van Gelderen M.; Katashima M.; i in., *Pharmacokinetics of Mirabegron, a beta3-Adrenoceptor Agonist for Treatment of Overactive Bladder, in Healthy East Asian Subjects*, Clinical Therapeutics. 37 (5) (pp 1031-1044), 2015.
  64. Imran M., Najmi A.K., Tabrez S., *Mirabegron for overactive bladder: a novel, first-in-class  $\beta$ 3-agonist therapy*, Urol J. 2013, 10(3):935-40
  65. Jaiprakash H., Benglorkar G.M., *Mirabegron an update - What is new?*, Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 5 (3) (pp 213-219), 2014.
  66. Jayarajan J., Radomski S.B., *Pharmacotherapy of overactive bladder in adults: a review of efficacy, tolerability, and quality of life*, Res Rep Urol. 2013, 6:1-16
  67. Karmarkar R., Khullar V., *Emerging drugs for overactive bladder*, Expert Opinion on Emerging Drugs, 20 (4) (pp 613-624), 2015. Date of Publication: 2 Oct 2015
  68. Kashyap M., Tyagi P., *The pharmacokinetic evaluation of mirabegron as an overactive bladder therapy option*, Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology 2013, 9 (5): 617-627
  69. Kaya E., Sikka S.C., Oral D.Y., i in., *B3-Adrenoceptor Control Of Lower Genitourinary Tract Organs And Function In Male: An Overview*, Curr Drug Targets. 2017 Jan 20
-

- 
70. Lazzeri M., Porena M., *The Challenge of the Overactive Bladder: From Laboratory to New Drugs*, EAU-EBU Update Series 2007, 5 (6): 250-258
71. Lee R.T., Bamberger M., Ellsworth P., *Impact of mirabegron extended-release on the treatment of overactive bladder with urge urinary incontinence, urgency, and frequency*, Res Rep Urol. 2013, 5:147-57
72. Marcelissen T.A.T., Van Koeveringe GA., *Mirabegron versus Antimuscarinics in the Treatment of Overactive Bladder: The Final Answer*, Eur Urol. 2018 Apr 30. pii: S0302-2838(18)30321-X.
73. Marinkovic S.P., Rovner E.S., Moldwin R.M., i in., *The management of overactive bladder syndrome*, BMJ (Online) 2012, 344 (7853), Article Number: e2365
74. Martina R., Kay R., Abrams P., i in., *A clinical perspective on the analysis and presentation of the number of incontinence episodes following treatment for OAB*, Neurourol Urodyn. 2016 Aug;35(6):728-32
75. Michel M.C., Gravas S., *Safety and tolerability of  $\beta$ 3-adrenoceptor agonists in the treatment of overactive bladder syndrome - insight from transcriptome and experimental studies*, Expert Opin Drug Saf. 2016 May;15(5):647-57
76. Oelke M., Becher K., Castro-Diaz D., i in., *Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014)*, Age Ageing. 2015 Sep;44(5):745-55
77. Osman N.I., Chapple C.R., *Overactive bladder syndrome: Current pathophysiological concepts and therapeutic approaches*, Arab Journal of Urology 2013, 11 (4): 313-318
78. Pavesi M., Devlin N., Hakimi Z., i in., *Understanding the effects on HR-QoL of treatment for overactive bladder: A detailed analysis of EQ-5D clinical trial data for mirabegron*, Journal of Medical Economics. 16 (7) (pp 866-876), 2013: July 2013
79. Rechberger T., Kulik-Rechberger B., i in., *The new era in the pharmacological treatment of overactive bladder (OAB): Mirabegron-a new selective beta3agonist*, Ginekologia Polska. 85 (3) (pp 214-219), 2014
80. Robinson D., Thiagamorthy G., Cardozo L., *A drug safety evaluation of mirabegron in the management of overactive bladder*, Expert Opin Drug Saf. 2016 May;15(5):689-96.
81. Sacco E., Bientinesi R., *Mirabegron: A review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder*, Therapeutic Advances in Urology 2012, 4 (6): 315-324
-

- 
82. Shvarts G.Ya., Shvarts P.G., Plotnikov A.N., i in., *Drugs for the treatment of overactive bladder syndrome: Present and future (A Review)*, *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 46 (12): 699-706
83. Siddiqui E., *Inaccuracies in the recently published review on mirabegron*, *Int Urogynecol J*. 2014, 25(2):295
84. Silva J., Silva C.M., Cruz F., *Current medical treatment of lower urinary tract symptoms/BPH: Do we have a standard?*, *Current Opinion in Urology*. 24 (1) (pp 21-28), 2014
85. Thiagamorthy G., Kotes S., Zacchè M., i in., *The efficacy and tolerability of mirabegron, a  $\beta$ 3 adrenoceptor agonist, in patients with symptoms of overactive bladder*, *Ther Adv Urol*. 2016 Feb;8(1):38-46
86. Tubaro A., Batista J.E., Nitti V.W., i in., *Efficacy and safety of daily mirabegron 50 mg in male patients with overactive bladder: a critical analysis of five phase III studies*, *Ther Adv Urol*. 2017 May 10;9(6):137-154
87. Tyagi P., Tyagi V., Chancellor M., *Mirabegron: A safety review*, *Expert Opinion on Drug Safety* 2011, 10 (2): pp 287-294
88. Vij M., Drake M.J., *Clinical use of the beta3 adrenoceptor agonist mirabegron in patients with overactive bladder syndrome*, *Therapeutic Advances in Urology*. 7 (5) (pp 241-248), 2015
89. Warren K., Burden H., Abrams P., *Mirabegron in overactive bladder patients: efficacy review and update on drug safety*, *Ther Adv Drug Saf*. 2016 Oct;7(5):204-216

### **Publikacje włączone do analizy (etap II)**

90. Abrams P., Kelleher C., Staskin D., i in., *Combination Treatment with Mirabegron and Solifenacin in Patients with Overactive Bladder: Efficacy and Safety Results from a Randomised, Double-blind, Dose-ranging, Phase 2 Study (Symphony)*, *European Urology* 2014
91. ADRReports, <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu: 13.06.2018 r.)
92. Chapple C.R., Dvorak V., Radziszewski P., i in., *A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder*, *Int Urogynecol J*. 2013 Sep;24(9):1447-58
-

- 
93. Chapple C.R., Kaplan B., Mitcheson D., i in., *Randomized Double-blind, Active-controlled Phase 3 Study to Assess 12- Month Safety and Efficacy of Mirabegron, a  $\beta$ 3-Adrenoceptor Agonist, in Overactive Bladder*, Eur Urol. 2013 Feb;63(2):296-305
94. Charakterystyka produktu leczniczego Betmiga®  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002388/WC500137309.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf) (data dostępu: 14.06.2018 r.)
95. Chen T.F., Huang H.-C., Lin Y.H., i in., *Preliminary experience and possible predictors of successful mirabegron treatment for overactive bladder*, Urological Science. 28 (3) (pp 162-165), 2017
96. Duckett J., Balachandran A., *Tolerability and persistence in a large, prospective case series of women prescribed mirabegron*, Int Urogynecol J. 2016 Aug;27(8):1163-7
97. Edwards S.J., Karner C., Trevor N., i in., *Mirabegron for the treatment of symptoms associated with overactive bladder*, BMJ-TAG, London, 2013
98. EMA Assessment Report, Betmiga®, EMEA/H/C/002388 (EMA 2017, aktualizacja dokumentu z 2012 r.)
99. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information, MYRBETRIQ™ (mirabegron) extended-release tablets, for oral use*, Initial U.S. Approval: 2012, 2018, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/202611s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202611s011lbl.pdf) (data dostępu: 12.06.2018 r.)
100. Freeman R., Foley S., Rosa Arias J., 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. 2018 May;34(5):785-793
101. Herschorn S., Barkin J., Castro-Diaz D., i in., *A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the  $\beta$ 3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder*, Urology. 2013 Aug;82(2):313-20
102. Herschorn S., Chapple Ch. R., Abrams P., i in., *Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study)*, BJU Int. 2017, Apr 18; 1-14
103. Kato D., Tabuchi H., 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 Aug 1
104. Khullar V., Amarenco G., Angulo J., i in., *Efficacy and Tolerability of Mirabegron, a b3-Adrenoceptor Agonist, in Patients with Overactive Bladder: Results from a Randomised European–Australian Phase 3 Trial*, *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):283-95
105. Khullar V., Cambroner J., Angulo J.C., i in., *Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder: a post hoc analysis of a randomized European-Australian Phase 3 trial*, *BMC Urol*. 2013 Sep 18;13:45
106. Kosilov K., Loparev S., Ivanovskaya M., *A randomized, controlled trial of effectiveness and safety of management of OAB symptoms in elderly men and women with standard-dosed combination of solifenacin and mirabegron*. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2015, 61: 212-216
107. Krhut J., Martan A., Zachoval R., i in., *Impact of body mass index on treatment efficacy of mirabegron for overactive bladder in females*, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Jan ;196:64-8
108. Kuo H.C., Lee K.S., Na Y., *Results of a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo - and Active - Controlled, Multicenter Study of Mirabegron, a b3-adrenoceptor Agonist, in Patients With Overactive Bladder in Asia*, *Neurourology and Urodynamics* 2015, 34:685-692
109. Kuo H.C., Lin H.H., Yu H.J., i in., *Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of mirabegron in a Taiwanese population with overactive bladder and comparison with other clinical trials*, *Urological Science YR: 2015 VL: 26 NO: 1 PG: 41-8 XR*
110. Nitti V., Auerbach S., Martin N., i in., *Results of a Randomized Phase III Trial of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder*, *J Urol*. 2013 Apr;189(4):1388-95
111. Nitti V.W., Chapple C.R., Walters C., i in., *Safety and tolerability of the β3 -adrenoceptor agonist mirabegron, for the treatment of overactive bladder: results of a prospective pooled analysis of three 12-week randomised Phase III trials and of a 1-year randomised Phase III trial*. *Int J Clin Pract*. 2014 Apr 6
112. Nitti V.W., Khullar V., Van Kerrebroeck P., i in., *Mirabegron for the treatment of overactive bladder: A prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies*, *International Journal of Clinical Practice*. 67 (7) (pp 619-632), 2013
-

- 
113. Nozawa Y., Kato D., Tabuchi H., i in., *Safety and Effectiveness of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder in a Real-World Clinical Setting: A Japanese Post-Marketing Study*, Low Urin Tract Symptoms. 2016 Nov 17
114. Periodic Safety Update Report for mirabegron, Brand names: Betanis®, Betmiga®, Myrbetriq®, (PSUR 10), Period covered by this report: 01 Jul 2016 to 30 Jun 2017
115. Pindoria N., Malde S., i in., *Persistence with mirabegron therapy for overactive bladder: A real life experience*, Neurourol Urodyn. 2017 Feb;36(2):404-408
116. Robinson D., Kelleher C., Staskin D., i in., *Patient-reported outcomes from SYNERGY, a randomized, double-blind, multicenter study evaluating combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in OAB patients*. Neurourology and Urodynamics 2017, 1-13
117. URPLW MiPB, *Mirabegron (Betmiga) – nowe zalecenia dotyczące ryzyka związanego z podwyższeniem ciśnienia krwi*, 2015
118. Wagg A., Cardozo L., Nitti V.W., i in., *The efficacy and tolerability of the  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients*. Age Ageing. 2014 Mar 14
119. Weber M.A., Chapple C.R., Gratzke C., i in., *A strategy utilizing ambulatory monitoring and home and clinic blood pressure measurements to optimize the safety evaluation of noncardiovascular drugs with potential for hemodynamic effects: a report from the SYNERGY trial*, Blood Pressure Monitoring 2018, 23:153–163
120. White W.B., Chapple C., Gratzke C., i in., *Cardiovascular Safety of the  $\beta_3$  - Adrenoceptor Agonist Mirabegron and the Antimuscarinic Agent Solifenacin in the SYNERGY Trial*, J Clin Pharmacol. 2018 Apr 12
121. Yamaguchi O., Ikeda Y., Ohkawa S., *Phase III Study to Assess Long-Term (52-Week) Safety and Efficacy of Mirabegron, a  $\beta_3$  -Adrenoceptor Agonist, in Japanese Patients with Overactive Bladder*, Low Urin Tract Symptoms. 2017 Jan;9(1) :38-45
122. Yamaguchi O., Marui E., Igawa Y., i in., *Efficacy and Safety of the Selective  $\beta_3$  - Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study*, Low Urin Tract Symptoms. 2015 May;7(2): 84-92
123. Yamaguchi O., Marui E., Kakizaki H., i in., *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the  $\beta_3$  -adrenoceptor agonist, mirabegron 50 mg once-daily, in Japanese patients with overactive bladder*. BJU Int. 2014 Jan 28
-

- 
124. Yoshida M., Nozawa Y., Kato D., i in., *Safety and Effectiveness of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder Aged  $\geq 75$  Years: Analysis of a Japanese Post-Marketing Study*, Low Urin Tract Symptoms. 2017 Sep 12
-

## Publikacje wykluczone z analizy (etap II)

125. Abrams P., Kelleher C., Staskin D., i in., *Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, Phase II study (SYMPHONY)*, World J Urol. 2017 May;35(5):827-838
126. Balachandran A., Curtiss N., Basu M., i in., *Third-line treatment for overactive bladder: should mirabegron be tried before intravesical botulinum toxin A therapy?*, Int Urogynecol J. 2015 Mar;26(3):367-72
127. Balachandran A., Duckett J., *The efficacy and tolerability of mirabegron in a non-trial clinical setting*, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 May;200:63-7
128. Balachandran A.A., Duckett J.R., *The risk and severity of developing symptomatic palpitations when prescribed mirabegron for overactive bladder*, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Apr; 187:60-3
129. Basu M., Balachandran A., Duckett J., *Is pretreatment cystometry important in predicting response to mirabegron in women with overactive bladder symptoms?*, Int Urogynecol J. 2016 Mar;27(3):427-31
130. Bundgaard H., Axelsson A., Hartvig Thomsen J., i in., *The first-in-man randomized trial of a beta3 adrenoceptor agonist in chronic heart failure: the BEAT-HF trial*, Eur J Heart Fail. 2017 Apr;19(4):566-575
131. Bunniran S., Davis C., Kristy R., i in., *A prospective study of elderly initiating mirabegron versus antimuscarinics: Patient reported outcomes from the Overactive Bladder Satisfaction Scales and other instruments*, Neurourol Urodyn. 2018 Jan;37(1):177-185
132. Chapple C.R., Amarenco G., Lopez Aramburu M.A., i in., *A proof-of-concept study: mirabegron, a new therapy for overactive bladder*, Neurourology and Urodynamics 2013, 32 (8): 1116-22
133. Hsiao S.M., Chang T.C., i in., *Comparisons of the Clinical Outcomes and Urodynamic Effects of Mirabegron versus Tolterodine Treatment for Female Overactive Bladder Syndrome: A Subgroup Analysis of a Controlled, Randomised, Prospective Study*, Low Urin Tract Symptoms. 2017 Apr 23
134. Iitsuka H., Tokuno T., Amada Y., i in., *Pharmacokinetics of mirabegron, a  $\beta$ -3-adrenoceptor agonist for treatment of overactive bladder, in healthy Japanese male subjects: results from single- and multiple-dose studies*, Clinical drug investigation YR: 2014 VL: 34 NO: 1 PG: 27-35



- 
135. Kallner H.K., Christensson A.A., Elmér C., i in., *Safety and efficacy of mirabegron in daily clinical practice: a prospective observational study*, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Aug;203:167-72
136. Kallner H.K., Elmér C., Andersson K.E., i in., *Hormonal influence on the effect of mirabegron treatment for overactive bladder*, Menopause. 2016 Dec;23(12):1303-1306.
137. Kato D.; Uno S.; Van Schyndle J.; i in., *Persistence and adherence to overactive bladder medications in Japan: A large nationwide real-world analysis*, International Journal of Urology. 24 (10) (pp 757-764),
138. Kato T., Kuwamoto K., Kato D., i in., *Real-world cardiovascular assessment of mirabegron treatment in patients with overactive bladder and concomitant cardiovascular disease: Results of a Japanese post-marketing study*, Int J Urol. 2016 Dec;23(12):1009-1015
139. Khullar V., Amarenco G., Angulo J.C., i in., *Patient-reported outcomes with the  $\beta_3$  -adrenoceptor agonist mirabegron in a phase III trial in patients with overactive bladder*, Neurourol Urodyn. 2016 Nov;35(8): 987-994
140. Kinjo M., Sekiguchi Y., Yoshimura Y., i in., *Long-term Persistence with Mirabegron versus Solifenacin in Women with Overactive Bladder: Prospective, Randomized Trial*. Low Urin Tract Symptoms. 2018 May;10(2):148-152
141. Kobayashi M., Nukui A., Kamai T., *Comparative Efficacy and Tolerability of Antimuscarinic Agents and the Selective  $\beta_3$ -Adrenoceptor Agonist, Mirabegron, for the Treatment of Overactive Bladder: Which is More Preferable as an Initial Treatment?* Low Urin Tract Symptoms. 2018 May;10(2):158-166
142. Krhut J., Martan A., Zchoval R., i in., *Is it possible to cure the symptoms of the overactive bladder in women?* Int Urol Nephrol. 2018 Mar;50(3):433-439
143. Liao C.H., Kuo H.C., i in., *High satisfaction with direct switching from antimuscarinics to mirabegron in patients receiving stable antimuscarinic treatment*, Medicine (Baltimore). 2016 Nov; 95(45):e4962
144. 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 Mar;210:247-250
145. Matsuo T., Miyata Y., Nakamura T., i in., *Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T cell lymphotropic virus-1 associated myelopathy*. Low Urin Tract Symptoms. 2018 Feb 22
-

- 
146. Nitti V.W., Rosenberg S., Mitcheson D.H., i in., *Urodynamics and safety of the  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction*, J Urol. 2013 Oct;190(4):1320-7
147. No authors, *Incontinence: Mirabegron effective for OAB in Japanese population*, Nat Rev Urol. 2014 Feb 18
148. Otsuki H., Kosaka T., Nakamura K., i in.,  *$\beta$ 3-Adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men*, Int Urol Nephrol. 2013 Feb;45(1):53-60
149. Rovner E.S., Carlson K.V., Deal A.S., i in., *A Prospective, non-interventional Registry Study of Patients initiating a Course of drug Therapy for overactive bladder (PERSPECTIVE): Rationale, design, and methodology*. Contemp Clin Trials. 2018 Jul;70:83-87
150. Schiavi M.C., Faiano P., D'Oria O., i in., *Efficacy and tolerability of treatment with mirabegron compared with solifenacin in the management of Overactive bladder syndrome: A retrospective analysis*. J Obstet Gynaecol Res. 2018 Mar;44(3):524-531
151. Serati M., Leone Roberti Maggiore U., Sorice P., i in., *Is mirabegron equally as effective when used as first- or second-line therapy in women with overactive bladder?*, Int Urogynecol J. 2017 Jul;28(7):1033-1039
152. Wada N., Watanabe M., Banjo H., i in., *Long-term persistence with mirabegron in a real-world clinical setting* Int J Urol. 2018 May;25(5):501-506
153. Wöllner J., Pannek J., i in., *Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new  $\beta$ -3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury*, Spinal Cord. 2016 Jan;54(1):78-82
-