



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Betmiga (mirabegronum)

we wskazaniu:

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.14.2018

Data ukończenia: 8. listopad 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca: nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca: nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACP	ang. <i>American College of Physicians</i>
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	ang. <i>Agency for Health Research and Quality</i>
AKL	analiza kliniczna
AM	leki antymuskarynowe
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUA	ang. <i>American Urological Association</i>
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BOO	zwężenie odpływu moczu z pęcherza moczowego (ang. <i>bladder outlet obstruction</i>)
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCA	analiza kosztów-konsekwencji (ang. <i>cost-consequences analysis</i>)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CYP2D6	cytochrom P450 2D6
CYP3A	cytochrom P450 3A
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>european article number</i>)
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i>
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GFR	współczynnik filtracji nerkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GGT	gamma-glutamylotransferaza
GRA	ogólna ocena odpowiedzi (ang. <i>global response assessment</i>)
HAS	fran. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICIQ-FLUTS	kwestionariusz służący ocenie jakości życia związanej z nietrzymaniem moczu i związanym z tym parciem nagłym (ang. <i>international consultation on incontinence overactive bladder questionnaire</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IR	Tabletki o natychmiastowym uwalnianiu (ang. <i>immediate release</i>)
KCE	ang. <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2018 r., poz. 1375)
LUTS	objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. <i>lower urinary tract symptoms</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MIR	mirabegron
mmHg	milimetry słupa rtęci
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność próby
n	liczba zdarzeń
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	ang. <i>National Guideline Clearinghouse</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNM	naglące nietrzymanie moczu
NOBLE	ang. <i>National Overactive Bladder Evaluation</i>
OAB	zespół pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>overactive bladder</i>)
OAB-q	kwestionariusz oceny jakości życia u chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>overactive bladder questionnaire</i>)
OABq-SF	skrótowa forma kwestionariusza oceny jakości życia u chorych zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>overactive bladder questionnaire short form</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PFDI	kwestionariusz oceny zaburzeń czynności dna miednicy (ang. <i>pelvic floor distress inventory</i>)
PGI-I	ogólne wrażenie poprawy w ocenie chorego (ang. <i>patient global impression of improvement</i>)
PICO	populacja-intwencja-komparator-punkty końcowe (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PPIUS	skala intensywności parcia naglącego (ang. <i>patient perception of intensity of urgency scale</i>)
PSUR	okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (ang. <i>periodic safety update report</i>)
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QD	raz dziennie (łac. <i>quaque die</i>)
QT	fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
QTc	skorygowany odstęp QT
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2018 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SIGN	ang. <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SOL	solifenacyna
SUFU	ang. <i>Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction</i>
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TOL	tolterodyna
TS-VAS	wizualna skala analogowa dotycząca oceny satysfakcji chorego z leczenia (ang. <i>treatment satisfaction-visual analog scale</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
VAS-UB	wizualna skala analogowa dotycząca uciążliwości objawów ze strony pęcherza (ang. <i>urgency bother visual analogue scale</i>)
WAM	Wojskowa Akademia Medyczna
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku.....	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	35
4. Ocena analizy klinicznej	36
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	36
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	37
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	43
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	44
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	45
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	45
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	45
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	58
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	58

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	60
4.3.	Komentarz Agencji	64
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	65
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	65
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	67
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	68
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	72
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	73
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	73
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	73
5.4.	Komentarz Agencji	74
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	75
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	75
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	76
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	83
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	83
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	84
6.4.	Komentarz Agencji	85
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	86
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	87
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	88
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	90
11.	Kluczowe informacje i wnioski	91
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	99
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	100
14.	Źródła.....	101
15.	Załączniki.....	105

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.09.2018 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2684.2018.3.MB
PLR.4600.2682.2018.3.MR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Betmiga (mirabegronum), 25 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl. EAN: 5909991047825
 - Betmiga (mirabegronum), 50 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl. EAN: 5909991047894
 - Wnioskowane wskazanie:
II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

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

Proponowana cena zbytu netto:

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

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

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.09.2018 r. znak: PLR.4600.2684.2018.3.MB i PLR.4600.2682.2018.3.MR Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.09.2018 r., znak OT.4330.14.2018.KB_EL.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.10.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKCYJNA] Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1., Warszawa, 15.10.2018 r.,
- [REDAKCYJNA] Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza kliniczna, wersja 1.1., Warszawa, 15.10.2018 r.,
- [REDAKCYJNA] Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1., Warszawa, 15.10.2018 r.,
- [REDAKCYJNA] Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1., Warszawa, 15.10.2018 r.,
- [REDAKCYJNA]: Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1., Warszawa, 15.10.2018 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	– Betmiga (mirabegronum), 25 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl. EAN: 5909991047825; – Betmiga (mirabegronum), 50 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl. EAN: 5909991047894																									
Kod ATC	G04BD12 - Inne leki urologiczne, spazmolityki																									
Substancja czynna	mirabegron																									
Wnioskowane wskazanie	II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi																									
Dawkowanie	<p>Dawkowanie we wskazaniu według ChPL tj. w objawowym leczeniu naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłącymi parciem, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>Overactive Bladder</i>, OAB).</p> <p>Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku) Zalecana dawka to 50 mg raz na dobę.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów <i>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</i> Produktu leczniczego Betmiga nie badano u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (GFR <15 ml/min/1,73 m²pc lub pacjenci wymagający hemodializy) czy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C wg skali Child-Pugh), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono zalecane dawki dobowe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, gdy stosuje się silne inhibitory CYP3A i gdy się ich nie stosuje.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">Silne inhibitory CYP3A</th> </tr> <tr> <th>Bez inhibitora</th> <th>Z inhibitorem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Zaburzenia czynności nerek*</td> <td>Łagodne</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowane</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Ciężkie</td> <td>25 mg</td> <td>nie zalecane</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia czynności wątroby**</td> <td>Łagodne</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowane</td> <td>25 mg</td> <td>nie zalecane</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Łagodne: GFR od 60 ml/min/1,73 m²pc. do 89 ml/min/1,73 m²pc.; umiarkowane: GFR od 30 ml/min/1,73 m²pc. do 59 ml/min/1,73 m²pc.; ciężkie: GFR od 15 ml/min/1,73 m²pc. do 29 ml/min/1,73 m²pc.; ** Łagodne: klasa A wg skali Child-Pugh; umiarkowane: klasa B wg skali Child-Pugh.</p> <p>Płeć Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci.</p> <p>Dzieci i młodzież Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mirabegronu u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p> <p>Sposób podawania: tabletkę należy połknąć w całości, popijając płynami, nie należy jej żuć, dzielić ani kruszyć. Można ją przyjąć z posiłkiem lub bez posiłku.</p>					Silne inhibitory CYP3A		Bez inhibitora	Z inhibitorem	Zaburzenia czynności nerek*	Łagodne	50 mg	25 mg	Umiarkowane	50 mg	25 mg	Ciężkie	25 mg	nie zalecane	Zaburzenia czynności wątroby**	Łagodne	50 mg	25 mg	Umiarkowane	25 mg	nie zalecane
		Silne inhibitory CYP3A																								
		Bez inhibitora	Z inhibitorem																							
Zaburzenia czynności nerek*	Łagodne	50 mg	25 mg																							
	Umiarkowane	50 mg	25 mg																							
	Ciężkie	25 mg	nie zalecane																							
Zaburzenia czynności wątroby**	Łagodne	50 mg	25 mg																							
	Umiarkowane	25 mg	nie zalecane																							
Droga podania	doustna																									
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mirabegron jest silnym i wybiórczym agonistą receptorów β ₃ -adrenergicznych. Mirabegron powodował rozluźnienie mięśni gładkich pęcherza na izolowanych tkankach szczurzych i ludzkich, zwiększał stężenie cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP) w tkance pęcherza moczowego szczurów i																									

	<p>wykazywał działanie zmniejszające napięcie mięśni pęcherza moczowego na funkcjonalnych modelach pęcherza moczowego szczura. W badaniach na modelach pęcherza nadreaktywnego szczura mirabegron powodował zwiększenie średniej objętości pojedynczej mikcji i zmniejszenie częstości skurczów niewywołujących mikcji, bez wpływu na ciśnienie m kcyjne oraz objętość moczu zalegającego. W badaniu na modelu małpim, mirabegron wpływał na zmniejszenie częstości m kcji. Wyniki te wskazują, że mirabegron poprawia czynność trzymania moczu poprzez stymulację receptorów β3-adrenergicznych w pęcherzu moczowym.</p> <p>W fazie gromadzenia moczu, gdy mocz zbiera się w pęcherzu moczowym, dominuje stymulacja układu współczulnego. Noradrenalina uwalniana jest z zakończeń nerwowych, co głównie prowadzi do aktywacji receptorów β-adrenergicznych znajdujących się w mięśniówce pęcherza i w konsekwencji, do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich pęcherza.</p> <p>W fazie mikcji pęcherz moczowy kontrolowany jest głównie przez układ nerwowy przywspółczulny. Acetylocholina, uwalniana z zakończeń włókien nerwów miednicznych, pobudza receptory cholinergiczne M2 i M3, wywołując skurcz pęcherza. Aktywacja receptorów M2 hamuje również wzrost stężenia cAMP, indukowany przez pobudzenie receptorów β3-adrenergicznych. Z tego względu, stymulacja receptorów β3-adrenergicznych nie powinna wpływać na proces oddawania moczu. Zostało to potwierdzone na szczurach z częściową niedrożnością cewki moczowej, u których mirabegron zmniejszała częstość skurczów niewywołujących mikcji, bez wpływu na objętość pojedynczej mikcji, ciśnienie m kcyjne oraz objętość moczu zalegającego.</p>
--	---

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

Źródło: ChPL Betmiga

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	20.12.2012 r. – rejestracja centralna
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Objawowe leczenie naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłącymi parciem, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>Overactive Bladder</i> , OAB).
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betmiga#authorisation-details-section> (dostęp: 02.11.2018 r.); ChPL Betmiga (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 18.09.2017 r.)

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

Źródło: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202611s000lbl.pdf (ostatni dostęp: 02.11.2018 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W poniżej tabeli przedstawiono stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa Agencji dotyczące produktu leczniczego Betmiga.

Tabela 3. Wcześniejsze oceny Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Treść dokumentu
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 342/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p>	<p>„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047825, we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> „Zespół pęcherza nadreaktywnego jest problemem zdrowotnym o istotnym znaczeniu społecznym. Może występować on u 10–26% dorosłych mężczyzn oraz 8–42% dorosłych kobiet, zależnie od grupy wiekowej. Wg własnych oszacowań specjalistów w dziedzinie urologii dotyczyć może kilkunastu tysięcy chorych rocznie. Liczba mężczyzn z objawami pęcherza nadreaktywnego istotnie zwiększa się w grupie powyżej 60 roku życia.</p> <p>Na pojęcie pęcherza nadreaktywnego składa się szereg przewlekłych objawów o wieloczynnikowych uwarunkowaniach. Uważa się, że objawy te wpływają istotnie na jakość życia, wpływając jednocześnie na zdolność do pracy lub jej wydajność, a także na kontakty społeczne z tendencją chorych do izolowania się od otoczenia. Parcia naglące i nykturia mogą być również przyczyną zwiększonej urazowości, zwłaszcza u osób starszych, z wielokrotnie wyższymi wówczas kosztami dla systemu ochrony zdrowia i opieki społecznej.</p> <p>Mirabegron w wielu rekomendacjach zalecany jest w II linii leczenia w przypadkach nieskuteczności leczenia preparatami antymuskarynowymi lub ich działań niepożądanych. W części rekomendacji traktowany jest na równi z lekami antymuskarynowymi. Dawka 25 mg/dobę zalecana jest u chorych z przewlekłymi chorobami nerek lub wątroby w odróżnieniu od dawki 50 mg/dobę zalecanej u dorosłych chorych bez tego typu ograniczeń.</p> <p>W większości rekomendacji podkreśla się przede wszystkim istotne znaczenie terapii behawioralnych i/lub fizykalnych bez skojarzenia lub w skojarzeniu z leczeniem farmakologicznym. W dostępnych przeglądach systematycznych nie wspomina się jednak o efektywności terapii behawioralnych w odniesieniu do objawów pęcherza nadreaktywnego. Wiadomo jedynie, że postępowanie takie, niezależnie od odpowiedniego treningu pęcherza, treningu mięśni miednicy oraz odpowiedniej, dobowej kontroli gospodarki płynowej, wymaga także zmian trybu życia z unikaniem nadwagi i otyłości, wyeliminowaniem używek itp. Korzystne efekty mogą być obserwowane po szeregu tygodniach lub miesiącach świadomego, systematycznego postępowania w tym zakresie przez pacjenta. Brak systematyczności pod tym kątem może jednakże w istotny sposób wpływać również na efektywność terapii farmakologicznej.</p> <p>Z przeglądów systematycznych wykorzystanych podczas oceny wniosku, mimo ich wysokiej z reguły jakości, w większości na poziomie 5/5 pkt w skali JADAD wynika, że mimo statystycznej znamienności częstość występowania objawów pęcherza nadreaktywnego po stosowaniu mirabegronu nie zmniejsza się w sposób znacząco wpływający na jakość życia pacjentów, przy uwzględnieniu np. częstości oddawania moczu ogółem lub w nocy, naglącego parcia na mocz lub nietrzymania moczu z parcia naglącego. W części dostępnych opracowań niejednorodne wydają się również grupy pozostających pod obserwacją mężczyzn, bez jednoznacznego wyodrębnienia przypadków, w których objawy pęcherza nadreaktywnego mogą być wtórnym skutkiem nie leczonego przerostu prostaty.</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, że w przypadkach nieskuteczności leczenia preparatami antymuskarynowymi lub ich działań niepożądanych, mirabegron jest w zasadzie jedyną alternatywną opcją leczenia farmakologicznego w II linii, Rada Przejrzystości nie neguje zasadności stosowania tej technologii we wnioskowanym wskazaniu. Przy ograniczonych jednakże efektach zdrowotnych niezbędne jest obniżenie ceny zbytu netto tego leku do granicy jego efektywności kosztowej, z ewentualnym uwzględnieniem także korzystniejszego mechanizmu podziału ryzyka.</p> <p>W opinii Rady konieczne jest również poszukiwanie opracowań dotyczących kryteriów oceny i warunków wpływających na efektywność terapii niefarmakologicznych u chorych z objawami pęcherza nadreaktywnego, także w ewentualnym skojarzeniu z terapiami farmakologicznymi, niezależnie od linii leczenia i stosowanego leku. Bez takiego podejścia przewidywanie udziału poszczególnych preparatów w rynku, a także analiza częstości i przyczyn dyskontynuacji leczenia niezależnie od typu stosowanej technologii będzie obarczona błędami. Jest mało prawdopodobne, aby liczby podawane w tym zakresie w ocenianym wniosku dały się racjonalnie uzasadnić, np. częstością występowania działań niepożądanych”.</p>

Nr i data wydania	Treść dokumentu
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 343/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p>	<p>„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047894, we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> „Zespół pęcherza nadreaktywnego jest problemem zdrowotnym o istotnym znaczeniu społecznym. Może występować on u 10–26% dorosłych mężczyzn oraz 8–42% dorosłych kobiet, zależnie od grupy wiekowej. Wg własnych oszacowań specjalistów w dziedzinie urologii dotyczyć może kilkunastu tysięcy chorych rocznie. Liczba mężczyzn z objawami pęcherza nadreaktywnego istotnie zwiększa się w grupie powyżej 60 roku życia.</p> <p>Na pojęcie pęcherza nadreaktywnego składa się szereg przewlekłych objawów o wieloczynnikowych uwarunkowaniach. Uważa się, że objawy te wpływają istotnie na jakość życia, wpływając jednocześnie na zdolność do pracy lub jej wydajność, a także na kontakty społeczne z tendencją chorych do izolowania się od otoczenia. Parcia naglące i nykturia mogą być również przyczyną zwiększonej urazowości, zwłaszcza u osób starszych, z wielokrotnie wyższymi wówczas kosztami dla systemu ochrony zdrowia i opieki społecznej.</p> <p>Mirabegron w wielu rekomendacjach zalecany jest w II linii leczenia w przypadkach nieskuteczności leczenia preparatami antymuskarynowymi lub ich działań niepożądanych. W części rekomendacji traktowany jest na równi z lekami antymuskarynowymi. W większości rekomendacji podkreśla się przede wszystkim istotne znaczenie terapii behawioralnych i/lub fizykalnych bez skojarzenia lub w skojarzeniu z leczeniem farmakologicznym. W dostępnych przeglądach systematycznych nie wspomina się jednak o efektywności terapii behawioralnych w odniesieniu do objawów pęcherza nadreaktywnego. Wiadomo jedynie, że postępowanie takie, niezależnie od odpowiedniego treningu pęcherza, treningu mięśni miednicy oraz odpowiedniej, dobowej kontroli gospodarki płynowej, wymaga także zmian trybu życia z unikaniem nadwagi i otyłości, wyeliminowaniem używek itp. Korzystne efekty mogą być obserwowane po szeregu tygodniach lub miesiącach świadomego, systematycznego postępowania w tym zakresie przez pacjenta. Brak systematyczności pod tym kątem może jednakże w istotny sposób wpływać również na efektywność terapii farmakologicznej.</p> <p>Z przeglądów systematycznych wykorzystanych podczas oceny wniosku, mimo ich wysokiej z reguły jakości, w większości na poziomie 5/5 pkt w skali JADAD wynika, że mimo statystycznej znamienności częstość występowania objawów pęcherza nadreaktywnego po stosowaniu mirabegronu nie zmniejsza się w sposób znacząco wpływający na jakość życia pacjentów, przy uwzględnieniu np. częstości oddawania moczu ogółem lub w nocy, naglącego parcia na mocz lub nietrzymania moczu z parcia naglącego. W części dostępnych opracowań niejednorodne wydają się również grupy pozostających pod obserwacją mężczyzn, bez jednoznacznego wyodrębnienia przypadków, w których objawy pęcherza nadreaktywnego mogą być wtórnym skutkiem nie leczonego przerostu prostaty.</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, że w przypadkach nieskuteczności leczenia preparatami antymuskarynowymi lub ich działań niepożądanych, mirabegron jest w zasadzie jedyną alternatywną opcją leczenia farmakologicznego w II linii, Rada Przejrzystości nie neguje zasadności stosowania tej technologii we wnioskowanym wskazaniu. Przy ograniczonych jednakże efektach zdrowotnych niezbędne jest obniżenie ceny zbytu netto tego leku do granicy jego efektywności kosztowej, z ewentualnym uwzględnieniem także korzystniejszego mechanizmu podziału ryzyka.</p> <p>W opinii Rady konieczne jest również poszukiwanie opracowań dotyczących kryteriów oceny i warunków wpływających na efektywność terapii niefarmakologicznych u chorych z objawami pęcherza nadreaktywnego, także w ewentualnym skojarzeniu z terapiami farmakologicznymi, niezależnie od linii leczenia i stosowanego leku. Bez takiego podejścia przewidywanie udziału poszczególnych preparatów w rynku, a także analiza częstości i przyczyn dyskontynuacji leczenia niezależnie od typu stosowanej technologii będzie obciążona błędami. Jest mało prawdopodobne, aby liczby podawane w tym zakresie w ocenianym wniosku dały się racjonalnie uzasadnić, np. częstością występowania działań niepożądanych”.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 244/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p>	<p>„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047825; • Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047894; <p>we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> „Prezes Agencji uważa, że dostępne dowody naukowe wysokiej i średniej jakości wskazują na skuteczność mirabegronu w leczeniu objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi. Problem zdrowotny, jaki stanowi zespół pęcherza nadreaktywnego, dotyczy często osób w wieku senioralnym, najczęściej kobiet. Należy podkreślić, że w tym obszarze (pęcherz nadreaktywny, OAB) nie pojawiają się innowacyjne terapie, zaś farmakoterapia stanowi jedną z ugruntowanych metod leczenia. Najlepsze efekty uzyskuje się w wyniku łącznego stosowania leczenia farmakologicznego i terapii behawioralnej, terapii zaburzeń hormonalnych, ćwiczeń fizycznych, obniżenia masy ciała, wyrównania stężenia glukozy we krwi. Warto</p>

Nr i data wydania	Treść dokumentu
	<p>wspomnieć, że obecnie z leczenia farmakologicznego dla populacji chorych z zespołem OAB refundowane są tylko solifenacyna i tolterodyna w pierwszej linii leczenia, dla których w 2009 roku Rada Konsultacyjna wydała pozytywne stanowiska w sprawie finansowania ze środków publicznych. Z technologii nielekowych, ocenie Agencji podlegała jedynie neuromodulacja krzyżowa, która w 2014 roku została pozytywnie zarekomendowana przez Radę Przejrzystości i Prezesa Agencji do kwalifikacji jako świadczenie gwarantowane, w zakresie leczenia szpitalnego, w zmodyfikowanym zakresie wskazań obejmujących leczenie: nadreaktywności pęcherza moczowego oraz niedoczynności mięśnia wypieracza u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej. W przypadku mirabegronu, opinie członków Rady Przejrzystości były podzielone.</p> <p>Istotnym jest fakt, że eksperci praktyki klinicznej poproszeni przez Agencję o przekazanie opinii (Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii dla woj. mazowieckiego oraz woj. małopolskiego) uważają zgodnie, że mirabegron (Betmiga) powinien być finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, ponieważ jest skuteczną formą farmakoterapii w leczeniu objawów zespołu OAB, z korzystnym profilem bezpieczeństwa z uwagi na inny mechanizm działania leku niż leki antymuskarynowe, stanowiąc jednocześnie jedyny dostępny na rynku produkt leczniczy będący agonistą receptorów beta-3-adrenergicznych.</p> <p>Również odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie mirabegronu w II linii terapii w leczeniu pęcherza nadreaktywnego lub nietrzymania moczu. W szczególności zalecenia NICE jednoznacznie wskazują na zasadność stosowania mirabegronu w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia, istnienia przeciwwskazań lub wystąpienia nieakceptowalnych efektów ubocznych leków stosowanych w terapii I linii pęcherza nadreaktywnego lub nietrzymania moczu.</p> <p>Należy mieć również na uwadze, iż częstym zjawiskiem wśród pacjentów przyjmujących leki starszej generacji jest lekooporność, rozwijająca się po kilku miesiącach ich stosowania.</p> <p>W związku z powyższym Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ze środków publicznych leku w II linii leczenia chorych z OAB, zgodnie z wytycznymi NICE, przy jednoczesnym wykluczeniu stanów zapalnych pęcherza moczowego i dróg moczowych, nowotworów pęcherza moczowego i dróg rodnych, a także przerostu prostaty.</p> <p>Jednocześnie Prezes jest zdania, że koszt wnioskowanej terapii nie powinien znacząco odbiegać od kosztów terapii pierwszej linii leczenia, w szczególności terapii solifenacyną. Prezes widzi także potrzebę pogłębienia instrumentu podziału ryzyka. Aktualna propozycja wnioskodawcy w tym zakresie, skutkująca wciąż wysokim obciążeniem budżetu płatnika publicznego z tytułu refundacji leku, jest nieadekwatna do uzyskiwanych efektów terapii”.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

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

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** „II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi” jest węższe niż wskazanie zarejestrowane (zgodnie z ChPL Betmiga: „objawowe leczenie naglącego parcia na mocz, częstomocz i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłącymi parcami, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. Overactive Bladder, OAB).

Wnioskowane wskazanie obejmuje II linię leczenia, po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi, bez wskazania konkretnych nazw substancji czynnych leków

antymuskarynowych. Oznacza to, że chory musi otrzymać przynajmniej 2 leki antymuskarynowe, aby następnie móc otrzymać refundowany mirabegron. Odnaleziono wytyczne kliniczne, wśród leków antymuskarynowych możliwych do zastosowania w leczeniu objawów OAB wymieniają: solifenacyne, tolterodyne, darifenacyne, fezoterodyne, oksybutyninę, propiwerinę oraz trospium. Ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu (bez dodatkowych warunków, takich jak np. obecność stwardnienia rozsianego) refundowane są aktualnie solifenacyne i tolterodyna, nie mniej jednak nie wyklucza to możliwości zastosowania innych niż solifenacyne i tolterodyna leków antymuskarynowych przed mirabegronem,

- **kategoria refundacyjna:** lek dostępny w aptece na receptę,
- **przynależność do grupy limitowej:** utworzenie nowej grupy limitowej – zasadne, zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca uzasadnia kwalifikację do nowej grupy limitowej następująco: „Na podstawie art. 15 [Ustawy o refundacji] należy stwierdzić, że leku Betmiga nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. Wnioskowanym wskazaniem dla leku Betmiga jest II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi. Zgodnie z wnioskami Analizy problemu decyzyjnego nie istnieje obecnie na rynku refundowany preparat zawierający inną substancję czynną, będący komparatorem dla produktu Betmiga w II linii leczenia farmakologicznego, czy preparat zawierający mirabegron. Stąd lek Betmiga nie powinien zostać zakwalifikowany do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych.” **Analitycy Agencji zgadzają się z argumentacją wnioskodawcy;**

- **podstawa limitu:** prezentacja leku Betmiga tabl. 50 mg.
Uzasadnienie wnioskodawcy: „(...) prezentacja leku Betmiga 25 mg, 30 tabl. będzie stosowana w niewielkiej grupie chorych [redacted] przyjmujących mirabegron w II linii farmakologicznego leczenia OAB. Należy zaznaczyć, iż tak ukształtowane udziały obu prezentacji leków wskazują na to, iż zgodnie z art. 15 ust. 4 Ustawy o refundacji prezentacja leku Betmiga 50 mg, 30 tabl. stosowana w pozostałej grupie chorych spełni definicję podstawy limitu w nowo utworzonej grupie limitowej dla mirabegronu.”

Komentarz analityków Agencji: [redacted]

[redacted] Zatem prezentacją leku Betmiga, która najprawdopodobniej wyznaczy podstawę limitu zgodnie z art. 15 ust. 4 ustawy o refundacji (tj. dopełni 15% obrotu ilościowego liczonego wg DDD) będzie lek Betmiga tabl. 50 mg.

Analitycy Agencji zgadzają się z wyborem podstawy limitu;

- **poziom odpłatności:** 30% - zasadny, zgodnie z art. 14 ust. 1.
Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do wyboru poziomu odpłatności – komentarze analityków przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Kwalifikacja do poziomu odpłatności

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodne z Ustawą o refundacji	Kwalifikacja do kryterium – komentarze analityków Agencji
<p><u>bezpłatnie</u> – lek, wyrób medyczny mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, a bo lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 14 ust. 1 pkt. 1)</p>	Nie spełnia kryterium
<p><u>Ryczałtowej</u> - lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób</p>	Nie spełnia kryterium. Od dnia 01.01 2018 r. minimalne wynagrodzenie za pracę wynosi 2 100 zł (5 % minimalnego wynagrodzenia za pracę to 105,00 zł).
<p>wymagający, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego <u>miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady</u></p>	

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodne z Ustawą o refundacji		Kwalifikacja do kryterium – komentarze analityków Agencji
medyczny: (art. 14 ust. 1 pkt. 2)	Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę (art. 14 ust. 1 pkt. 2 lit. a) albo	Dopłata świadczeniobiorcy za opakowanie leku przy 30% odpłatności wynosi [redacted] [redacted] [redacted] Źródło: dziennikustaw.gov.pl/du/2017/1747/D2017000174701.pdf (ostatni dostęp: 02.11.2018 r.)
	zakwalifikowany na podstawie art. 72 lub jego odpowiedn k (art. 14 ust. 1 pkt. 2 lit. b) albo	Nie spełnia kryterium.
	wymagający, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę (art. 14 ust. 1 pkt. 2 lit. c)	Nie spełnia kryterium. Lek Betmiga można stosować dłużej niż 30 dni.
50 % – lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania <u>nie dłużej niż 30 dni</u> (art. 14 ust. 1 pkt. 3)		Nie spełnia kryterium. Lek Betmiga można stosować dłużej niż 30 dni.
30 % – lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3 (art. 14 ust. 1 pkt. 4)		Spełnia kryterium kwalifikacji.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych

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

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

Tabela 7. Zaburzenia napełniania i opróżniania pęcherza

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

W fazie napełnienia pęcherza moczowego można mieć do czynienia z patologiami w obrębie pęcherza moczowego (wypieracza) oraz w obrębie okolicy podpęcherzowej (cewki moczowej).

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

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

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

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

Źródło: Borkowski 2008

Epidemiologia

Brak jest precyzyjnych danych w dostępnej literaturze na temat częstości występowania nadreaktywności pęcherza moczowego u osób dorosłych. Największe i najbardziej znane badanie epidemiologiczne oceniające ilościowe objawy pęcherza nadreaktywnego to badanie Milsoma i badanie NOBLE (*National Overactive Bladder Evaluation*). Badanie Milsoma przeprowadzono w Europie, obejmowało swoim zasięgiem Francję, Niemcy, Włochy, Hiszpanię, Szwecję i Wielką Brytanię. Występowanie pęcherza nadreaktywnego oceniono pośrednio na 16,6% (kobiety 17,4%; mężczyźni 15,6%), co daje bezwzględną liczbę 22,18 mln pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym w badanych krajach. Na dolegliwości związane z pęcherzem nadreaktywnym cierpiało od ponad roku 79% badanych pacjentów (w tym 49% od ponad 3 lat). Najczęstszymi objawami podawanymi przez badanych pacjentów były częstomocz (85%), parcie naglące (54%) oraz nietrzymanie moczu z parcia (36%). O swoim problemie z lekarzem nigdy nie rozmawiało 40% chorych, a spośród pozostałych 60% tylko 27% jest leczonych (73% nigdy nie było leczonych, a w przypadku 27% leczenie się nie powiodło).

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

Źródło: Radziszewski 2007

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

Źródło: PTU 2010

Rokowanie

Jeśli nie występują czynniki towarzyszące, OAB nie jest chorobą postępującą. Naturalny przebieg OAB jest dynamiczny i zmienny w czasie. Stan choroby może ulegać wahaniom, jednak nie obserwuje się pogorszenia w dłuższym okresie obserwacji. Remisja występuje u około 20-35% chorych.

Źródło: Huang 2009

W wytycznych klinicznych europejskich (*European Association of Urology* z 2015 roku) odnaleziono informację na temat kwestionariuszy możliwych do zastosowania w ocenie nietrzymania moczu. Oceniano je uwzględniając kryteria takie jak: walidacja (ang. *validity*), rzetelność (ang. *reliability*) oraz czułość na zmiany (ang. *responsiveness to change*). Kwestionariusze spełniające wszystkie 3 kryteria zostały zakwalifikowane do kategorii A, kwestionariusze spełniające 2 z 3 kryteriów zostały zakwalifikowane do kategorii B, natomiast te, które spełniają 1 z 3 kryteriów, zostały włączone do kategorii C. Spośród skal zastosowanych w badaniach przedstawionych w AKL wnioskodawcy, do kategorii A kwalifikują się: OAB-q, OABq-SF, ICIQ-FLUTS, PFDI oraz PGI-I, natomiast do kategorii B: PPIUS. Dla pozostałych kwestionariuszy, takich jak: TS-VAS, VAS-UB oraz GRA nie odnaleziono danych na temat ich walidacji.

Źródło: EAU 2015

W poniższej tabeli przedstawiono opis skal, z jakich korzystano w badaniach przedstawionych w AKL wnioskodawcy

Tabela 8. Opis skal z badań przedstawionych w AKL wnioskodawcy

Skala	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
OAB-q kwestionariusz oceny jakości życia u chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>overactive bladder questionnaire</i>)	Kwestionariusz OAB-q składa się z dwóch podskal: <ul style="list-style-type: none"> 8-elementowa podskala do oceny objawów przeszkadzających, takich jak parcie naglące, nykturia oraz nietrzymanie moczu, oraz 25-elementowa podskala HRQoL składającej się z 4 domen: radzenie sobie ze stresem, niepokój, trudności w zasypianiu, relacje społeczne. 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.	Ujemna wartość zmiany wyniku w podskali do oceny objawów przeszkadzających względem wartości początkowych oznacza poprawę. Ujemna wartość zmiany wyniku w podskali HRQoL względem wartości początkowych oznacza pogorszenie.	Dla każdej z podskal kwestionariusza OAB-q wynik ≥ 10 punktów względem wartości początkowych stanowi minimalną istotną klinicznie różnicę.
TS-VAS wizualna skala analogowa dotycząca oceny satysfakcji chorego z leczenia (ang. <i>treatment satisfaction-visual analog scale</i>)	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 satysfakcję z leczenia.	Dodatnia wartość zmiany wyniku w skali TS-VAS względem wartości początkowych oznacza poprawę.	b/d
OABq-SF skrótowa forma kwestionariusza oceny jakości życia u chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>overactive bladder questionnaire short form</i>)	Skrótowa 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.	b/d
PPIUS	5-punktowa skala, w której oceny dokonuje się	Ujemna wartość zmiany	b/d

Skala	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
skala intensywności parcia naglącego (ang. <i>Patient Perception of Intensity of Urgency Scale</i>)	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”.	wynik w skali PPIUS względem wartości początkowych oznacza poprawę.	
VAS-UB wizualna skala analogowa dotycząca uciążliwości objawów ze strony pęcherza (ang. <i>urgency bother visual analogue scale</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.	b/d
ICIQ-FLUTS kwestionariusz służący ocenie jakości życia związanej z nietrzymaniem moczu i związanym z tym parciem nagłym (ang. <i>International Consultation on Incontinence overactive bladder questionnaire</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"> • 4 pytania dotyczą wypełniania pęcherza (F – ang. filling); • 3 pytania dotyczą oddawania moczu (V, ang. voiding); • 5 pytań związanych jest z nietrzymaniem moczu (I, ang. incontinence). Każde pytanie punktowane jest w skali od 1 do 4 punktów, a całość kwestionariusza może przyjąć wartości od 0 do 48 punktów.	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali ICIQ-FLUTS względem wartości początkowych oznacza poprawę.	b/d
PFDI kwestionariusz oceny zaburzeń czynności dna miednicy (ang. <i>pelvic floor distress inventory</i>)	Kwestionariusz składający się z 46 części, służący do oceny wpływu zaburzeń dna miednicy na jakość życia związaną ze zdrowiem. Kwestionariusz tworzą 3 podskale: <ul style="list-style-type: none"> • pojawienie się zaniepokojenia związanego z wypadnięciem miednicy (zakres 0-300); • pojawienie się zaniepokojenia związanego z zaburzeniami układu moczowego (zakres 0-300); • pojawienie się zaniepokojenia związanego z problemami jelitowo-odbytniczymi (zakres 0-400). 	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali PFDI względem wartości początkowych oznacza poprawę.	b/d
PGI-I ogólne wrażenie poprawy w ocenie chorego (ang. <i>patient global impression of improvement</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.	Im wyższa wartość w skali PGI-I, tym bardziej skuteczne leczenie.	b/d
GRA ogólna ocena odpowiedzi (ang. <i>global response assessment</i>)	Skala służąca do oceny odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź może przyjmować wartość od -3 do 3: <ul style="list-style-type: none"> • -3 – znaczne pogorszenie choroby; • -2 – umiarkowane pogorszenie; • -1 – łagodne pogorszenie; • 0 – brak zmian; • 1 – łagodna poprawa; • 2 – umiarkowana poprawa; • 3 – znaczna poprawa. 	Dodatnia wartość zmiany wyniku w skali GRA względem wartości początkowych oznacza poprawę.	b/d

Źródło: AKL wnioskodawcy, Coyne 2005

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, liczba niepowtarzających się pacjentów, którzy przyjmowali refundowane preparaty solifenacyny i tolterodyny wyniosła łącznie około 90 tys. w 2015 roku, 125 tys. w 2016 roku, 167 tys. w 2017 roku oraz 120 tys. w 2018 r. (dane za 7 miesięcy 2018 r.).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Liczba niepowtarzających się* pacjentów, którzy przyjmowali refundowane preparaty solifenacyny i tolterodyny

Rok	2015	2016\$	2017	2018^
Solifenacyna	25 717	59 115	104 271	78 533
Tolterodyna	64 628	65 497	62 555	41 398
Łącznie	90 345	124 612	166 826	119 931

* uznano, że „COUNT_DISTINCT_of_patient_nr” w danych przekazanych przez NFZ oznacza liczbę niepowtarzających się pacjentów; \$ w połowie 2016 r. zniesiono warunek wykonywania badania urodynamicznego dla otrzymania refundowanej solifenacyny, stąd dane te obejmują część pacjentów, którzy mieli wykonane nadanie i część pacjentów, którzy nie mieli tego badania; ^ dane za (prawdopodobnie) 7 miesięcy 2018 roku (brak precyzyjnego dookreślenia w piśmie NFZ)

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, liczba osób, którzy mieli refundowaną solifenacynę i później tolterodynę (lub też odwrotnie) wyniosła (około): 16 tys. w 2015 roku, 23 tys. w 2016 roku, 26 tys. w 2017 roku oraz 18 tys. w 2018 roku (dane za 7 miesięcy 2018 r.).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10 Liczba pacjentów, którzy otrzymywali refundowane produkty lecznicze: solifenacynę i później tolterodynę (lub też odwrotnie)

Początek terapii	2015	2016	2017	2018^
Solifenacyna	4 377	10 151	15 150	11 332
Tolterodyna	11 772	12 954	10 787	6 269
Łącznie	16 149	23 105	25 937	17 601

^ dane za (prawdopodobnie) 7 miesięcy 2018 roku (brak precyzyjnego dookreślenia w piśmie NFZ)

W poniższej tabeli zostały przedstawione oszacowania wielkości populacji wskazane przez ekspertów, którzy przekazali swoją opinię Agencji.

Tabela 11. Oszacowania wielkości populacji przedstawione w opiniach ekspertów

Ekspert	Prof. dr hab. med. Marek Sosnowski I Klinika Urologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów, Łódź	Prof. dr hab. n. med. Piotr L. Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego
Obecna liczba chorych w Polsce	„Na podstawie ekstrapolacji danych międzynarodowych z dwóch największych badań klinicznych na świecie (...) możemy ocenić liczbę pacjentów cierpiących na zespół pęcherza nadreaktywnego w Polsce o różnej etiologii na około 3 mln (...)”.	„20-30 tys.”.
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Również na podstawie ekstrapolacji danych z piśmiennictwa europejskiego i światowego liczba nowych zachorowań na zespół pęcherza nadreaktywnego rocznie może być określona w przybliżeniu na 10 tys. pacjentów (...)”.	„Ok. 1000”.

Ekspert	Prof. dr hab. med. Marek Sosnowski I Klinika Urologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów, Łódź	Prof. dr hab. n. med. Piotr L. Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„Po wdrożeniu leczenia farmakologicznego (antymuskarynowego) I-ej linii u pacjentów leczonych z powodu zespołu pęcherza nadreaktywnego, liczba niepowodzeń w leczeniu i konieczność zmiany leków I-ej linii z powodu ich nietolerancji może wynosić około 10-15% leczonej populacji chorych”.	„Ok. 40% w I roku refundacji, ok. 60% w II roku refundacji i około 75% w III roku refundacji”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących sposobu postępowania w zespole pęcherza nadreaktywnego:

- NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*),
- KCE (ang. *Belgian Health Care Knowledge Centre*),
- NGC (ang. *National Guideline Clearinghouse*),
- SIGN (ang. *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*),
- AHRQ (ang. *Agency for Health Research and Quality*),
- Trip DataBase,
- *Prescrire English*,
- PTU (Polskie Towarzystwo Urologiczne),
- EAU (ang. *European Association of Urology*),
- AUA (ang. *American Urological Association*),
- wyszukiwarka Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29 października 2018 roku. Do niniejszego opracowania włączano wytyczne opublikowane po 2013 roku.

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych: europejskie *European Association of Urology* (EAU) z 2018 r., kanadyjskie *Canadian Urological Association* (CUA) z 2017 r., brytyjskie *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z 2015 r., amerykańskie *American College of Physicians* (ACP) z 2014 r. i *American Urological Association / Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction* (AUA / SUFU) z 2014 r. oraz polskie Zalecenia Zespołu Ekspertów z 2014 r.

Wytyczne europejskie *European Association of Urology* z 2018 r. dotyczące postępowania w nietrzymaniu moczu wskazują, że mirabegron może być stosowany w I. linii leczenia farmakologicznego po niepowodzeniu leczenia konserwatywnego, jak i w II. linii leczenia farmakologicznego po nieskutecznej terapii lekami antymuskarynowymi.

Wytyczne kanadyjskie *Canadian Urological Association* z 2017 r. dotyczące postępowania w zespole pęcherza nadreaktywnego u dorosłych wskazują, że agoniści receptorów β_3 -adrenergicznych (komentarz analityków Agencji: do których należy mirabegron) zostali wymienieni jako opcja możliwa do zastosowania, obok leków antymuskarynowych i podawanej podskórnie oksybutyniny, po niepowodzeniu I. linii leczenia, jaką jest terapia behawioralna oraz zmiana stylu życia.

Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* z 2015 r. dotyczące leczenia nietrzymania moczu u kobiet zalecają stosowanie mirabegronu u kobiet, u których stosowanie leków antymuskarynowych jest przeciwwskazane, nie jest ono skuteczne lub na skutek ich stosowania wystąpiły nieakceptowalne efekty uboczne.

Wytyczne amerykańskie *American College of Physicians* z 2014 r. dotyczące niechirurgicznych metod leczenia nietrzymania moczu u kobiet wskazują, że u kobiet, u których trening pęcherza moczowego nie przyniósł oczekiwanych rezultatów zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego. Wybór leku powinien być oparty m.in. na jego tolerancji, profilu bezpieczeństwa oraz koszcie stosowania.

Wytyczne amerykańskie *American Urological Association / Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction* z 2014 r. dotyczące postępowania w nieneurogenym pęcherzu nadreaktywnym u dorosłych, wskazują na możliwość zastosowania inhibitora receptorów adrenergicznych β_3 (komentarz analityków Agencji: do grupy tej należy mirabegron) po terapii behawioralnej lub, m.in. nieodpowiedniej kontroli objawów, po zastosowaniu jednego leku antymuskarynowego.

Zalecenia Zespołu Ekspertów z 2014 r. dotyczące leczenia pęcherza nadreaktywnego zalecają stosowanie mirabegronu w II linii farmakologicznego leczenia pęcherza nadreaktywnego, jeżeli leczenie lekami antymuskarynowymi jest nieskuteczne (słabo skuteczne) bądź powoduje inne niepożądane z medycznego punktu widzenia objawy kliniczne. Kwalifikację do leczenia mirabegronem ustala się w oparciu o potwierdzony brak skuteczności co najmniej 2. różnych leków antymuskarynowych.

Podsumowując, wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, opisane w niniejszej AWA, dopuszczają możliwość zastosowania mirabegronu u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego / nietrzymaniem moczu spowodowanym parciem nagłym. Wytyczne EAU, CUA i AUA / SUFU dopuszczają możliwość stosowania mirabegronu zarówno w I. linii leczenia farmakologicznego, jak i w II. linii leczenia farmakologicznego, m.in. po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi. Natomiast wytyczne NICE oraz Zalecenia Zespołu Ekspertów dopuszczają możliwość stosowaniu mirabegronu w II. linii leczenia farmakologicznego, m.in. po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EAU, 2018 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w nietrzymaniu moczu.</u></p> <p>Wytyczne wskazują:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie konserwatywne: są to proste interwencje kliniczne (np. zadbanie o prawidłowe leczenie chorób współistniejących u danego pacjenta, przeanalizowanie jakie leki przyjmuje pacjent, wspieranie pacjenta środkami absorpcyjnymi), modyfikacja stylu życia (np. utrata masy ciała, redukcja spożywanej ilości kofeiny, pomoc w rzuceniu nałogu palenia papierosów) oraz terapia behawioralna oraz fizykalna (np. terapia pęcherza moczowego), leczenie farmakologiczne: w przypadku niepowodzenia leczenia konserwatywnego, dorosłym pacjentom z nietrzymaniem moczu spowodowanym parciem nagłym, należy zaproponować terapię lekami antymuskarynowymi (rekomendacja silna*). W przypadku niepowodzenia terapii lekami antymuskarynowymi należy rozważyć podwyższenie dawki leku, zaoferowanie alternatywnej formacji leku antymuskarynowego lub mirabegronu lub terapię skojarzoną (rekomendacja silna*). W podrozdziale poświęconym mirabegronowi, wytyczne wskazały, że po niepowodzeniu leczenia konserwatywnego u dorosłych pacjentów z nietrzymaniem moczu spowodowanym parciem nagłym, należy zaoferować leki antymuskarynowe lub mirabegron (rekomendacja silna*), estrogeny – kobietom w okresie postmenopauzalnym z nietrzymaniem moczu oraz objawami atrofii pochwy i warg sromowych, należy zaoferować terapię miejscową estrogenami (rekomendacja silna*), desmopresyna – należy zaoferować ją pacjentom wymagającym szybkiej, krótkotrwałej poprawy nietrzymania moczu w ciągu dnia i poinformować, że nie jest ona zarejestrowana w tym wskazaniu (rekomendacja silna*). Nie rekomenduje się stosowania desmopresyny w długotrwałej kontroli nietrzymania moczu (rekomendacja silna*), leczenie chirurgiczne. <p><i>Metodyka przygotowania publikacji:</i> przegląd systematyczny i konsensus ekspertów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> zadeklarowano brak zewnętrznego wsparcia finansowego.</p> <p>*Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence <i>Źródło:</i> https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/ (dostęp: 06.11.2018 r.)</p>
<p>CUA, 2017 (Kanada)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w zespole pęcherza nadreaktywnego u dorosłych.</u></p> <p>Wytyczne wskazują m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> I. linia leczenia: terapia behawioralna oraz zmiana stylu życia powinny być leczeniem I. linii u wszystkich pacjentów przez wzgląd na nieinwazyjność takich metod [B*]. Należy również edukować pacjenta, gdyż skuteczność początkowego leczenia pęcherza nadreaktywnego zależy w dużym stopniu od współpracy pacjenta oraz jego stosowania się do zaleceń terapeutycznych (<i>Expert Opinion</i>), II. linia leczenia zespołu pęcherza nadreaktywnego (leczenie farmakologiczne): powinna składać się z doustnych leków antymuskarynowych, oksybutyniny podawanej przezskórnie lub doustnego agonisty receptorów β_3-adrenergicznych (komentarz analityka Agencji: do tej grupy leków należy mirabegron) [A*]. Jeżeli lek początkowo wybrany okaże się nietolerowany przez pacjenta lub nie przynosi wystarczającej poprawy objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego, należy zmienić go na inny lek – preferowana jest zamiana na lek o innym mechanizmie działania (<i>Expert Opinion</i>). W wyborze leku należy brać pod uwagę profil bezpieczeństwa oraz możliwe przeciwwskazania do jego zastosowania (<i>Expert Opinion</i>). W przypadku pacjentów, u których utrzymuje się nietrzymanie moczu, po początkowym zastosowaniu leku antymuskarynowego, zaleca się zastosowanie terapii skojarzonej: solifenacyna+mirabegron [C*]. III. linia leczenia: podawanie onabotulinotoksyny A może być zaoferowane jako terapia długoterminowa starannie wyselekcjonowanym pacjentom z objawami

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zespołu pęcherza nadreaktywnego (częstymi mkcjami, parciem nagłym, nietrzymaniem moczu z powodu parcia nagłego) w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi lub nietolerancji na zastosowaną farmakoterapię zespołu pęcherza nadreaktywnego [A*]. Wytyczne dopuszczają również zastosowanie przezskórnej stymulacji nerwu piszczelowego oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie dodatkowe: m.in. cewnik założony na stałe, czy też augmentacja pęcherza moczowego, są rzadko stosowanymi, długofalowymi metodami leczenia zespołu pęcherza nadreaktywnego, które powinny być wzięte pod uwagę jedynie po wyczerpaniu wszystkich innych opcji terapeutycznych oraz po rozważeniu wszystkich za i przeciw [D*]. <p><i>Metodyka przygotowania publikacji:</i> przegląd systematyczny. <i>Źródło finansowania:</i> brak danych. Autorzy publikacji zgłosili konflikty interesów.</p>
	<p>*Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence <i>Źródło:</i> https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/ (dostęp: 06.11.2018 r.)</p>
<p>NICE, 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia nietrzymania moczu u kobiet.</u> Wytyczne wskazują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się zmianę stylu życia, • terapie fizykalne (trening mięśni dna miednicy, stymulacje elektryczne), • terapie behawioralne (trening pęcherza, terapie łączone tj. lekowe + behawioralne), • neurostymulacja (np. przezskórna stymulacja nerwów krzyżowych, nerwu piszczelowego), • alternatywne terapie zachowawcze (np. cewnikowanie), • leczenie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> ✓ w przypadku podjęcia terapii nowym/kolejnym lekiem, należy rozpocząć ją od najniższej rekomendowanej dawki. Jeśli zastosowana farmakoterapia jest skuteczna i dobrze tolerowana nie należy zmieniać ani leku ani jego dawkowania, ✓ w przypadku leczenia kobiet z nietrzymaniem moczu lub OAB nie zaleca się stosowania takich leków jak flawoksat, propantelina i imipramina. U starszych kobiet o wątej budowie ciała nie należy stosować oksybutyniny IR, ✓ w pierwszej linii leczenia kobiet z OAB lub NNM zaleca się podjęcie terapii oksybutyniną IR, tolterodyną IR lub darifenacyną (preparat podawany 1 raz na dobę), ✓ jeżeli farmakoterapia zastosowana w pierwszej linii jest nieskuteczna lub źle tolerowana należy zaproponować inny lek o najniższym koszcie zakupu. U kobiet, które nie tolerują leków w postaci doustnej zaleca się zastosowanie leków w postaci plastrów transdermalnych. <u>Z kolei u chorych, u których stosowanie leków antymuskarynowych jest przeciwwskazane, nie jest ono skuteczne lub na skutek ich stosowania wystąpiły nieakceptowalne efekty uboczne możliwe jest zastosowanie mirabegronu (patrz też dokument NICE ref).</u> ✓ desmopresyna – do rozważenia przy występowaniu nykturii gdy jest uważana za poważny problem, ✓ estrogeny – nie są rekomendowane z wyjątkiem kobiet w okresie postmenopauzalnym z atrofią pochwy, • procedury inwazyjne – iniekcje toksyny botulinowej typu A, stymulacja nerwów krzyżowych, plastyka pęcherza moczowego, odprowadzenie moczu, • procedury chirurgiczne.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje														
	<p><i>Metodyka przygotowania publikacji:</i> aktualizacja wytycznych z 2013 r., przegląd systematyczny.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak danych.</p> <p>Siła rekomendacji: w dokumencie NICE zalecenia odnoszące się do tolterodyny i solifenacyny opatrzone słowem „offer”. Według przyjętej metodyki, NICE używa słowa „offer”, kiedy jest pewne, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja czyni więcej pożytku niż szkody i jest kosztowo-efektywna.</p>														
<p>ACP, 2014 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące niechirurgicznych metod leczenia nietrzymania moczu u kobiet.</u></p> <p>Wśród kobiet z nietrzymaniem moczu spowodowanym parciem nagłym wytyczne rekomendują m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trening pęcherza moczowego (rekomendacja słaba, dowody niskiej jakości), • leczenie farmakologiczne wśród pacjentek, u których trening pęcherza moczowego nie przyniósł oczekiwanych rezultatów. Wybór leku powinien być oparty na jego tolerancji, profilu bezpieczeństwa, łatwości w zastosowaniu oraz kosztu leku (rekomendacja silna, dowody wysokiej jakości). Wytyczne wymieniają szereg leków, w tym mirabegron, bez wskazania najbardziej preferowanego leku (oprócz mirabegronu wskazano jeszcze leki antymuskarynowe, takie jak: darifenacyna, fezoterodyna, oksybutynina, propiweryna, solifenacyna, tolterodyna, tropsium). <p><i>Metodyka przygotowania publikacji:</i> przegląd systematyczny.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> wytyczne oparte są na przeglądzie systematycznym finansowanym ze środków <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>.</p> <p>Zastosowana w wytycznych ACP ocena siły rekomendacji została przedstawiona w tabeli poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="483 820 2051 1098"> <thead> <tr> <th data-bbox="483 820 846 963" rowspan="2">Jakość dowodów</th> <th colspan="2" data-bbox="846 820 2051 868">Siła rekomendacji</th> </tr> <tr> <th data-bbox="846 868 1469 963">Korzyści znacznie przeważają nad ryzykiem oraz obciążeniem mogącym wynikać z zastosowanej interwencji (lub na odwrót)</th> <th data-bbox="1469 868 2051 963">Korzyści oraz obciążenia mogące wynikać z zastosowanej terapii są graniczne (nie można ocenić co przeważa nad czym)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="483 963 846 1011">Wysoka</td> <td data-bbox="846 963 1469 1011">silna</td> <td data-bbox="1469 963 2051 1011">słaba</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1011 846 1059">Umiarkowana</td> <td data-bbox="846 1011 1469 1059">silna</td> <td data-bbox="1469 1011 2051 1059">słaba</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1059 846 1098">Niska</td> <td data-bbox="846 1059 1469 1098">silna</td> <td data-bbox="1469 1059 2051 1098">słaba</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość dowodów	Siła rekomendacji		Korzyści znacznie przeważają nad ryzykiem oraz obciążeniem mogącym wynikać z zastosowanej interwencji (lub na odwrót)	Korzyści oraz obciążenia mogące wynikać z zastosowanej terapii są graniczne (nie można ocenić co przeważa nad czym)	Wysoka	silna	słaba	Umiarkowana	silna	słaba	Niska	silna	słaba
Jakość dowodów	Siła rekomendacji														
	Korzyści znacznie przeważają nad ryzykiem oraz obciążeniem mogącym wynikać z zastosowanej interwencji (lub na odwrót)	Korzyści oraz obciążenia mogące wynikać z zastosowanej terapii są graniczne (nie można ocenić co przeważa nad czym)													
Wysoka	silna	słaba													
Umiarkowana	silna	słaba													
Niska	silna	słaba													
<p>AUA/SUFU, 2014 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w pęcherzu nadreaktywnym (nieneurogenym) u dorosłych.</u></p> <p>Wytyczne dzielą możliwe opcje leczenia na trzy linie:</p> <p>I. linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie behawioralne (trening pęcherza, strategie kontroli pęcherza, trening mięśni dna miednicy, odpowiednia gospodarka płynowa [B*]), • terapie behawioralne mogą być skojarzone z leczeniem farmakologicznym [C*]. <p>II. linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • doustne leki antymuskarynowe lub doustne inhibitory receptorów adrenergicznych β_3 (komentarz analityków Agencji: do grupy tej należy mirabegron) [B*], • można zaoferować pacjentom przezskórne systemy oksybutyniny [C*], 														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • jeżeli pacjent doświadcza nieodpowiedniej kontroli objawów lub nieakceptowalnych efektów ubocznych w terapii jednym lekiem antymuskarynowym, należy zmienić jego dawkę lub wypróbować inny lek antymuskarynowy lub inh bitor receptorów adrenergicznych β_3 (komentarz analityków Agencji: do grupy tej należy mirabegron) (<i>Clinical Principle</i>), • pacjenci oporni na terapię behawioralną i farmakologiczną powinni być poddani ocenie przez innego specjalistę jeśli potrzebują dodatkowej terapii (<i>Expert Opinion</i>). <p>III. linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podanie do mięśnia wypieracza pęcherza moczowego toksyny botulinowej typu A pacjentom opornym na I. i II. linię terapii [B*, C*], • obwodowa stymulacja nerwu piszczelowego [C*], • neuromodulacja nerwów krzyżowych dla pacjentów z ostrą nawracającą nadreaktywnością pęcherza moczowego lub pacjentów niekwalifikujących się do procedur chirurgicznych w II linii leczenia [C*]. <p>Dodatkowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umieszczenie cewnika na stałe nie jest rekomendowane z powodu nieakceptowalnego profilu skuteczność/bezpieczeństwo z wyjątkiem wybranych pacjentów jako ostatnia opcja leczenia (<i>Expert Opinion</i>), • w rzadkich przypadkach, postaci ostrych, opornych lub obciążonych komplikacjami - plastyka pęcherza moczowego lub odprowadzanie moczu (<i>Expert Opinion</i>). <p><i>Metodyka przygotowania publikacji:</i> przegląd systematyczny i opinie ekspertów. <i>Źródło finansowania:</i> część autorów przeglądu zadeklarowała różne powiązania finansowe z firmami farmaceutycznymi.</p> <p>*Siła zalecenia:</p> <p>A – opierająca się na randomizowanych badaniach klinicznych dobrej jakości lub wyjątkowo na dobrych badaniach obserwacyjnych, B – opierająca się na randomizowanych badaniach klinicznych o niedużej ilości uchybień proceduralnych lub uogólnień lub na ogólnie dobrych badaniach obserwacyjnych, C – dane z badań obserwacyjnych, które są niespójne lub o małej próbie lub są inne wady, które mogą potencjalnie wpływać na interpretację danych.</p>
<p>Zalecenia Zespołu Ekspertów, 2014 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych.</u></p> <p>Zalecenia wskazują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie zachowawcze (modyfikacja stylu życia, trening pęcherza, ćwiczenia mięśni dna miednicy) – także jako uzupełnienie farmakoterapii, • leczenie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> ✓ farmakoterapia I. linii: leki antymuskarynowe w dawkach terapeutycznych i zgodnie z zalecaną częstością podawania. Z uwagi na różnice w tolerancji i skuteczności występujące pomiędzy lekami antymuskarynowymi należy ocenić działanie co najmniej dwóch różnych leków, przy czym przynajmniej jeden z nich powinien być preparatem o długim czasie półtrwania, ✓ farmakoterapia II. linii: jeżeli leczenie lekami antymuskarynowymi jest nieskuteczne (słabo skuteczne) bądź powoduje inne niepożądane z medycznego punktu widzenia objawy kliniczne, należy rozważyć zastosowanie farmakoterapii II rzutu. Farmakoterapią z wyboru jest mirabegron (jedyne zarejestrowany preparat β_3-adrenomimetyczny), ✓ kwalifikację do leczenia mirabegronem ustala się w oparciu o potwierdzony brak skuteczności (niewystarczająca skuteczność) co najmniej 2. różnych leków antymuskarynowych, z których przynajmniej jeden jest lekiem o długim czasie półtrwania (dzienniczek mikcji i wywiad), potwierdzone nasilone, nietolerowane (słabo tolerowane przez pacjenta) objawy niepożądane po każdym z 2 różnych leków antymuskarynowych, z których przynajmniej jeden jest lekiem o długim

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>czasie półtrwania (wywiad), potwierdzone inne ważne względy medyczne/objawy kliniczne (wywiad, inne dane medyczne). Oceny efektów leczenia mirabegronem dokonuje się po 4 tygodniach leczenia,</p> <ul style="list-style-type: none">• leczenie inwazyjne (toksyna botulinowa), leczenie chirurgiczne – ileocystoplastyka. <p><i>Metodyka przygotowania publikacji:</i> konsensus ekspertów. <i>Źródło finansowania:</i> brak danych.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Uzasadnienie
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Prof. dr hab. med. Marek Sosnowski – I Klinika Urologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów, Łódź					
Desmopresyna	„Brak danych”.	„Brak danych”.	-	-	„Może być stosowany u osób młodszych tylko dla zmniejszenia nykturii”.
Estrogenoterapia miejscowa	„Brak danych”.	„Brak danych”.	-	-	„Tylko u kobiet po menopauzie z zanową pochwą”.
Prof. dr hab. n. med. Piotr L. Chłosta – Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego					
„Brak jest alternatywnej technologii medycznej możliwej do zastosowania w populacji wnioskowanej. Aktualnie mirabegron nie jest finansowany ze środków publicznych. W przypadku objęcia refundacją mirabegron stałby się jedyną opcją II linii leczenia farmakologicznego”.					

3.5. Refundowane technologie medyczne

W leczeniu pęcherza nadreaktywnego w Polsce (stan zgodny z Obwieszczeniem MZ z dnia 26.10.2018 r.) refundowane są następujące substancje czynne:

- tolterodyna (produkty lecznicze: Defur, Ranolteril/Tolterodine Accord, Titlodine, Tolzurin, Urimper, Uroflow 1 i Uroflow 2);
- solifenacyna (produkt leczniczy Vesicare).

U chorych ze stwardnieniem rozsianym w nietrzymaniu moczu refundowana jest oksybutynina (produkty lecznicze Uralex/Oxybutynin hydrochloride Accord i Driptane).

Źródło: Obwieszczenie MZ

Zarówno tolterodyna, jak i solifenacyna znajdują się na liście A1 Obwieszczenia MZ (tj. jako są refundowane jako leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym), nie są dostępne natomiast w ramach listy D jako leki przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków.

Tolterodyna i solifenacyna należą do leków antycholinergicznym.

Szczegółowe wskazania do stosowania ww. produktów leczniczych są następujące:

- Defur (tolterodyna): objawowe leczenie nietrzymania moczu z parcia naglącego i (lub) częstego oddawania moczu i parcia naglącego jakie mogą występować u osób z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

Źródło: ChPL Defur

- Ranolteril/Tolterodine Accord: leczenie objawowe nietrzymania moczu z powodu parć naglących i (lub) częstomoczu u pacjentów z zespołem nadreaktywnego pęcherza moczowego.

Źródło: ChPL Ranolteril

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

Źródło: ChPL Titlodine, ChPL Tolzurin

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

Źródło: ChPL Urimper

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

Źródło: ChPL Uroflow

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

Źródło: ChPL Vesicare 5 mg, ChPL Vesicare 10 mg

Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w pęcherzu nadreaktywnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Warunkiem otrzymania refundowanej tolterodyny jest wykonanie badania urodynamicznego, zaś dla solifenacyny obecnie nie ma takiego warunku.

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

Zgodnie z danymi uzyskanymi od NFZ refundacja solifenacyny i tolterodyny generowała koszt 20,7 mln zł w 2017 r. (dane za 2018 r. są niepełne).

Tabela 14. Koszt refundacji solifenacyny i tolterodyny w leczeniu pęcherza nadreaktywnego

Substancja czynna	Rok			
	2015	2016	2017	2018 [^]
solifenacyna	4 960 695	8 234 187	16 094 419	9 339 877
tolterodyna	4 142 820	4 467 356	4 618 172	2 334 820
Łącznie	9 103 515	12 701 543	20 712 591	11 674 697

[^]Dane za (prawdopodobnie) 7 mies. 2018 r. (brak precyzyjnego dookreślenia w piśmie NFZ)

Tabela 15. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu pęcherza nadreaktywnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Solifenacinum	Vesicare 10 mg, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990215584	75.2. Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	96,12	100,93	111,21	68,11	Zespół pęcherza nadreaktywnego	30%	63,53
Solifenacinum	Vesicare 5 mg, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990215553	75.2. Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	70,87	74,41	81,25	34,06	Zespół pęcherza nadreaktywnego	30%	57,41
Tolterodinum	Defur, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	28 szt.	5909991055271	75.2. Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	27,32	28,69	35,23	31,78	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	12,98
Tolterodinum	Defur, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	90 szt.	5909991139520	75.2. Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	82,62	86,75	99,59	99,59	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	29,88
Tolterodinum	Ranolteril/Tolterodine Accord, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909990768981	75.2. Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	6,48	6,80	9,33	7,95	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	3,77

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Tolterodinum	Ranolteril/Tolterodine Accord, tabl. powł., 2 mg	28 szt.	5909990769025	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	12,96	13,61	17,81	15,89	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	6,69
Tolterodinum	Titlodine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 2 mg	28 szt.	5909991035235	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	12,96	13,61	17,81	15,89	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	6,69
Tolterodinum	Titlodine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	28 szt.	5909991035549	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	27,00	28,35	34,90	31,78	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	12,65
Tolterodinum	Tolzurin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 2 mg	28 szt.	5909991023485	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	13,07	13,72	17,92	15,89	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	6,80
Tolterodinum	Tolzurin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	28 szt.	5909991023522	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	27,00	28,35	34,90	31,78	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	12,65

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Tolterodinum	Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 2 mg	60 szt.	5909991008642	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	27,54	28,92	35,76	34,06	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	11,92
Tolterodinum	Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	30 szt.	5909991008666	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	27,54	28,92	35,76	34,06	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	11,92
Tolterodinum	Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	30 szt.	5909991249038	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	25,38	26,65	33,49	33,49	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	10,05
Tolterodinum	Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	30 szt.	5909991235369	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	25,38	26,65	33,49	33,49	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	10,05
Tolterodinum	Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	5909991261788	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	25,38	26,65	33,49	33,49	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	10,05

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Tolterodinum	Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	60 szt.	5909991008680	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	55,08	57,83	68,11	68,11	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	20,43
Tolterodinum	Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	60 szt.	5909991249045	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	50,76	53,30	63,58	63,58	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	19,07
Tolterodinum	Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	60 szt.	5909991235376	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	50,76	53,30	63,58	63,58	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	19,07
Tolterodinum	Uroflow 1, tabl. powł., 1 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990648559	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	14,90	15,65	18,18	7,95	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	12,62
Tolterodinum	Uroflow 2, tabl. powł., 2 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990648641	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	15,45	16,22	20,42	15,89	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	9,30

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Poniżej w tabeli przedstawiono zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę.

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo	<p>„(...) terapię u chorych z objawami OAB rozpoczyna się od wprowadzenia zmian w stylu życia oraz zastosowania terapii behawioralnych (m.in. treningu pęcherza moczowego czy ćwiczeń mięśni dna miednicy).</p> <p>Terapie lekowe wprowadzane są na dalszym etapie postępowania terapeutycznego i należą do nich przede wszystkim leki antymuskarynowe, do których zalicza się szczególnie leki takie jak: trospium, propiweryna, solifenacyna, tolterodyna, fezoterodyna, darifenacyna oraz oksybutynina. Farmakoterapia powinna trwać co najmniej 6 miesięcy.</p> <p>Aktualnie w Polsce spośród tych leków w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 r. (...) znajdują się jedynie solifenacyna oraz tolterodyna (...). Zgodnie z zapisami zawartymi we wniosku refundacyjnym, mirabegron miałby zostać objęty refundacją w II linii farmakoterapii objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, po uprzednim udokumentowanym leczeniu przynajmniej dwoma różnymi lekami antymuskarynowymi (...) Aktualnie w praktyce klinicznej nie istnieje aktywny komparator dla mirabegronu w analizowanej populacji docelowej. Biorąc pod uwagę fakt, że u części chorych leczonych w I linii lekami antymuskarynowymi leczenie to jest nieskuteczne bądź związane z występowaniem działań niepożądanych oraz ze względu na brak opcji farmakoterapii II linii, zasadnym jest wykonanie porównania mirabegronu względem braku leczenia (placebo)”.</p>	Wybór poprawny.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że oprócz mirabegronu, w drugiej linii leczenia po, m.in. nieskutecznym leczeniu lekiem antymuskarynowym, można zastosować: inny lek antymuskarynowy, leczenie skojarzone (wytyczne europejskie), oksybutyninę (wytyczne kanadyjskie), leki antymuskarynowe (wytyczne amerykańskie). Wytyczne brytyjskie, jak i polskie, wskazują natomiast, że, m.in. po niepowodzeniu leczenia lekami antymuskarynowymi, rekomenduje się zastosowanie mirabegronu.

Aktualnie w Polsce, w zespole pęcherza nadreaktywnego, refundowane są dwa leki antymuskarynowe: solifenacyna i tolterodyna. Dodatkowo, wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym refundowana jest oksybutynina. Po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi nie jest refundowana żadna inna farmakoterapia.

Również w opiniach eksperckich wskazano, że aktualnymi technologiami medycznymi stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu (II linia leczenia) są:

- desmopresyna – jednak tylko u osób młodszych w celu zmniejszenia nykturii oraz estrogenoterapia miejscowa – jednak tylko u kobiet po menopauzie z zanikową pochwą (prof. dr hab. med. Marek Sosnowski – I Klinika Urologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów, Łódź). Lek ten nie jest refundowany w populacji docelowej,
- „brak jest alternatywnej technologii medycznej możliwej do zastosowania w populacji wnioskowanej. Aktualnie mirabegron nie jest finansowany ze środków publicznych. W przypadku objęcia refundacją mirabegron stałby się jedyną opcją II linii leczenia farmakologicznego” (prof. dr hab. n. med. Piotr L. Chłosta – Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego).

Biorąc pod uwagę polskie wytyczne kliniczne oraz aktualną sytuację w zakresie leków refundowanych, analitycy Agencji wybór komparatora wskazany przez wnioskodawcę uznają za zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu systematycznego wskazanym przez wnioskodawcę „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”.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB), uprzednio leczeni lekami antymuskarynowymi. Komentarz wnioskodawcy: <ul style="list-style-type: none"> do analizy skuteczności włączano badania, w których co najmniej 70% chorych było uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi; do analizy bezpieczeństwa włączano badania niezależnie od linii leczenia (założono, że linia leczenia nie będzie miała znaczącego wpływu na częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych). 	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. wysiłkowe nietrzymanie moczu.	Bez uwag.
Interwencja	Mirabegron w dawce 50 mg/dobę w postaci tabletek doustnych. Komentarz wnioskodawcy: 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 włączone do analizy.	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Bez uwag.
Komparatory	Placebo (brak leczenia).	Niezgodne z kryteriami włączenia.	Bez uwag.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	-	
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące oceny: <ul style="list-style-type: none"> jakości życia, odpowiedzi na leczenie, nasilenia objawów OAB, profilu bezpieczeństwa. 	Niezgodne ze wskazanymi w kryteriach włączenia.	Bez uwag.
Typ badań	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	Niezgodne z kryteriami włączenia (np. opisy przypadków, opracowania pogładowe, przeglądy	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</p> <p>Komentarz wnioskodawcy: 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.</p>	niesystematyczne, abstrakty konferencyjne).	
Inne kryteria	<p>Publikacje w językach: polskim, angielskim. Włączano jedynie publikacje pełnotekstowe.</p>	-	Bez uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano wyszukiwania:

- badań pierwotnych – w bazach informacji medycznej Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) i *The Cochrane Library* oraz w rejestrach badań klinicznych (*National Institutes of Health* oraz *Current Controlled Trials Register*);
- badania wtórne – w bazach informacji medycznej Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) i *The Cochrane Library* oraz bazie *Centre for Reviews and Dissemination*.

Jako datę wyszukiwania podano 11 oraz 13 czerwca 2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Selekcję abstraktów ograniczono do publikacji wydanych w językach: angielskim oraz polskim. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka, na drodze konsensusu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz *The Cochrane Library* z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz nazw handlowych. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniach 7 i 10 września 2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikację *Webber 2018* do badania SYNERGY, która pomimo opublikowania przed datą złożenia wniosku refundacyjnego, nie została uwzględniona w analizach wnioskodawcy. Została uwzględniona w analizach przedłożonych jako uzupełnienie minimalnych wymagań. Dodatkowo, analitycy Agencji zidentyfikowali publikację *Kato 2018*, która została opublikowana po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, ale w opinii analityków spełnia kryteria włączenia dla przeglądu systematycznego. Publikacja ta została opisana w rozdziale 4.2.2.1. *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa* niniejszej AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 10 randomizowanych badań klinicznych porównujących mirabegron (MIR) z placebo (PLC):
 - ✓ badanie ARIES,
 - ✓ badanie CAPRICORN,
 - ✓ badanie DRAGON,
 - ✓ badanie *Kosilov 2015*,
 - ✓ badanie *Kuo 2015*,
 - ✓ badanie SCORPIO,

- ✓ badanie SYMPHONY,
- ✓ badanie SYNERGY,
- ✓ badanie *Yamaguchi 2014*,
- ✓ badanie *Yamaguchi 2015*,
- 1 badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej: *Yamaguchi 2015b*,
- 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym chory stosowali mirabegron w różnych dawkach lub tolterodynę (z badania wykorzystano jedynie wyniki dla mirabegronu):
 - ✓ badanie TAURUS,
- 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej dotyczących stosowania mirabegronu:
 - ✓ badanie BELIEVE,
 - ✓ badanie *Chen 2017*,
 - ✓ badanie *Kato 2017*,
 - ✓ badanie *Ducket 2016*,
 - ✓ badanie *Krhut 2016*,
 - ✓ badanie *Nozawa 2016*,
 - ✓ badanie *Pindoria 2015*.

W ramach wyszukiwania badań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował 20 przeglądów systematycznych z czego do analizy klinicznej włączył tylko te, które zostały opublikowane w latach 2017-2018 (*Chen 2018, Kelleher 2018, Rosa 2018, Sebastianelli 2018, Drake 2017, Fest 2017, Obloza 2017*).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań na podstawie których dokonano oceny skuteczności wnioskowanej technologii. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Randomizowane badania kliniczne			
<p>SYNERGY (White 2018, Weber 2018, Herschorn 2017, Robinson 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie randomizowane III fazy, zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane, wieloośrodkowe; • Opis randomizacji: randomizacja w stosunku 2:2:1:1:1:1 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; • Zaślepienie: pojedyncze w okresie <i>run-in</i> (4 tygodnie) oraz podwójne w czasie trwania badania (12 tygodni); • Liczba ośrodków: 435 ośrodków w 42 krajach; • Interwencja: p.o. raz dziennie: MIR 50 mg, MIR 25 mg, SOL 5 mg, SOL 5 mg + MIR 25 mg lub SOL 5 mg + MIR 50 mg lub PLC; • Okres obserwacji: 4 tygodnie okresu wstępnego pojedynczo zaślepieniego badania (tzw. <i>run-in</i>), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni podwójnie zaślepieniego okresu leczenia, po którym następują 2 tygodnie badania <i>run-out</i>, w którym chorzy otrzymywali PLC; • Typ hipotezy: <i>superiority</i>. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy (≥18 lat) z mokrym OAB (parcie naglące, częstomocz oraz nietrzymanie moczu) trwającym ≥3 miesiące; • dobową średnią liczbę mikcji ≥8; • dobową średnią liczbę epizodów parcia naglącego ≥1; • odnotowana w dzienniczku mikcji średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu tygodnia ≥3. <p>Kryteria wykluczenia (m.in.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia wątrobowe o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; • ciężkie zaburzenia nerek. <p>Liczba pacjentów:</p> <p>gr. MIR 50 mg, N=422 os. gr. MIR 25 mg, N=423 os gr. SOL 5 mg, N=423 os gr. SOL 5 mg + MIR 25 mg, N=853 os. gr. SOL 5 mg + MIR 50 mg, N=848 os. gr. PLC, N=429 os.</p>	<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem. <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>ARIES (Nitti 2013a)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane, wieloośrodkowe; • Opis randomizacji: randomizacja w stosunku 1:1:1 do grup stosujących odpowiednio MIR w dawce 50 mg, MIR w dawce 100 mg oraz PLC, przeprowadzona została za pomocą schematu wygenerowanego komputerowo; • Zaślepienie: podwójne. Podczas wstępnego okresu badania, gdy uczestnicy otrzymywali placebo jedynie oni nie byli świadomi 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku ≥18 lat, u których występowały objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy; • średnia częstość mikcji wynosząca 8 lub więcej razy w ciągu doby; • co najmniej 3 epizody parcia naglącego 	<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych leczonych uprzednio lekami antymuskarynowymi – uwzględniono na podstawie <i>Raportu STA</i>; • punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>zastosowanej terapii, natomiast w okresie dalszego leczenia, zarówno chorzy, jak i badacze nie znali wyników przydziału do danej interwencji;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba ośrodków: 132 (USA i Kanada); • Interwencja: p.o. raz dziennie MIR 50 mg, MIR 100 mg lub PLC; • Okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i>), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia; • Typ hipotezy: <i>superiority</i> 	<p>(w 3 lub 4 stopniu), z lub bez nietrzymania moczu podczas 3-dniowego okresu czasu.</p> <p>Liczba pacjentów: gr. MIR 50 mg, N=442 os. gr. MIR 100 mg, N=433 os. gr. PLC, N=453 os.</p>	<p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są oni przedmiotem niniejszej analizy; • ocena skuteczności lub bezpieczeństwa w innej grupie chorych niż grupa badana i grupa kontrolna PLC.
<p>CAPRICORN (Herschorn 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, wieloośrodkowe; • Opis randomizacji: podano jedynie informację o randomizacji do grup w stosunku 1:1:1; • Zaślepienie: pojedyncze w okresie pierwszych 2 tyg. udziału chorych w badaniu (<i>run-in</i>) a następnie podwójne w kolejnych 12 tyg. trwania badania; • Liczba ośrodków: 151 (56 z Europy i 95 z Ameryki Północnej); • Interwencja: chorzy otrzymywali codziennie doustnie MIR 50 mg lub PLC; • Okres obserwacji: 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 (ang. <i>last visit</i>); • Typ hipotezy: <i>superiority</i>. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy ≥ 18 r.ż., u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy; • średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby; • co najmniej trzy epizody parcia naglącego (w stopniu 3 lub 4 w 5-cio stopniowej skali), z lub bez nietrzymania moczu, podczas 3-dniowego okresu wypełniania dzienniczka mikcji. <p>Liczba pacjentów: gr. MIR 25 mg, N=432 os. gr. MIR 50 mg, N=440 os. gr. PLC, N=433 os.</p>	<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi – uwzględniono na podstawie <i>Raportu STA</i>; • punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem. <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy.
<p>SCORPIO (Khullar 2013a, Khullar 2013b)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Global Development, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane, wieloośrodkowe; • Opis randomizacji: randomizacja w stosunku 1:1:1:1 do grup stosujących MIR w dawce 50 mg, MIR w dawce 100 mg, TOL ER 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 <i>Interactive Response System</i>. • Zaślepienie: podwójne. 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; • Liczba ośrodków: 189 (Europa i Australia); 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku ≥ 18 r.ż., u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy; • średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby; • co najmniej trzy epizody parcia naglącego, z lub bez nietrzymania moczu, podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji; • dozwolone zastosowanie induktorów CYP3A4, diuretyków pętlowych, alfa-blokerów i inhibitorów 5alfa – reduktazy jeśli chory brał długoterminowo tą samą 	<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności w podgrupie chorych leczonych w II linii (średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu oraz średnia zmiana częstości mikcji); • punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem. <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • Interwencja: p.o. raz dziennie MIR 50 mg, MIR 100 mg, TOL ER 4 mg lub PLC; • Okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i>), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia; • Typ hipotezy: <i>superiority</i>. 	<p>dawkę, która nie uległa zmianie w ciągu miesiąca przed wejściem do badania.</p> <p>Liczba pacjentów: gr. MIR 50 mg, N=493 os. gr. MIR 100 mg, N=496 os. gr. TOL 4 mg, N=495 os. gr. PLC, N=494 os.</p>	kontrolna PLC.
Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej			
<p>Chen 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak sponsora</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe; • Przydział chorych do grupy: chorzy byli włączani w sposób konsekwentny, • Liczba ośrodków: szpital regionalny w Tajwanie; • Okres obserwacji: 12 tygodni, przy czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano w czasie od 4. do 12. tygodnia; • Interwencja: chorzy otrzymywali MIR, nie podano dawki zastosowanej interwencji, chorzy badani retrospektywnie. Przyjęto, że chorzy uczestniczący w badaniu przyjmowali dawkę MIR zgodną z zalecaną; • Typ hipotezy: nie dotyczy. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy ze zdiagnozowanym nadreaktywnym pęcherzem leczenia mirabegronem w monoterapii. <p>Liczba pacjentów: 234 os.</p>	<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem; • ocena skuteczności odnosząca się do zależności skuteczności leczenia mirabegronem od poprzedniej terapii lekami antymuskarynowymi. <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji chorych ogółem, gdyż nie są one przedmiotem niniejszej analizy.
<p>Duckett 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak sponsora (firma Astellas początkowo sponsorowała badanie, jednak nie była sponsorem długoterminowego okresu obserwacji)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie będące serią przypadków, prospektywne, jednoośrodkowe • Przydział chorych do grup: chorzy po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi zostali przydzieleni do grupy stosującej MIR • Interwencja: chorzy przyjmowali MIR wg zaleceń lekarza. 68 (37,0%) chorych stosowało MIR w skojarzeniu z lekami antymuskarynowymi. • Liczba ośrodków: 1; • Okres obserwacji: 52 tygodnie; • Typ hipotezy: nie dotyczy. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy, którym przepisano mirabegron w okresie luty 2013 – sierpień 2014; • chorzy z objawami OAB, którzy zostali poddani badaniu w szpitalnej klinice urologologicznej. <p>• Liczba pacjentów: 184 os.</p>	<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem (ponad 70% chorych leczonych uprzednio lekami antymuskarynowymi). <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena bezpieczeństwa u chorych przyjmujących mirabegron w populacji ogółem (w publikacji podano jedynie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).
<p>Krhut 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe, bez grupy kontrolnej • Przydział chorych do grupy: chore kobiety przydzielono do trzech grup na podstawie wskaźnika 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. • Liczba ośrodków: b/d; 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z objawami OAB trwającymi minimum 3 miesiące. <p>Liczba pacjentów: 165 os.</p>	<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia we wszystkich grupach chorych w populacji ogółem oraz w podgrupie chorych nieodpowiadających na uprzednie terapie lekami antymuskarynowymi;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • Okres obserwacji: 3 miesiące. Po tym czasie dokonano analizy skuteczności zarówno dla populacji ogółem jak i subpopulacji chorych nieodpowiadających na uprzednie leczenie mirabegronem. • Interwencja: 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; • Typ hipotezy: nie dotyczy. 		<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa we wszystkich grupach chorych w populacji ogółem. <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie dotyczy.

Szczegółowy opis badań wskazanych w tabeli, jak i badań na podstawie których dokonano oceny bezpieczeństwa w analizie klinicznej wnioskodawcy, znajduje się w rozdziale 10.6 *Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy AKL* wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy i AWA oceniono m.in. przy użyciu narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego *Cochrane Collaboration*.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy dla wybranych badań zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego wybranych badań pierwotnych wg narzędzia *Cochrane Collaboration*

Badanie	1	2	3	4	5	6	7
ARIES	Niskie	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie
CAPRICORN	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie
DRAGON	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie
Kosilov 2015	Niskie	Nieznane	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie
Kuo 2015	Niskie	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie
SCORPIO	Niskie	Niskie*	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie
SYNERGY	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie
SYMPHONY	Niskie	Nieznane	Niskie	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie
Yamaguchi 2014	Niskie	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie
Yamaguchi 2015	Nieznane	Nieznane	Niskie**	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie

1 – losowy przydział do grup; 2 – utajnienie kodu randomizacji; 3 – zaślepienie uczestników badania oraz badaczy; 4 – zaślepienie oceny wyników badania; 5 – niepełne dane na temat wyników; 6 – wybiórcze raportowanie; 7 – inne źródła błędów; * w analizie wnioskodawcy punkt został oceniony na „nieznane”; ** w analizie wnioskodawcy punkt został oceniony na „nieznane”

Siedem spośród 10 randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy miało niskie ryzyko błędu systematycznego w większości ocenianych obszarów, pozostałe trzy miały nieznaną stopień ryzyka w większości ocenianych obszarów, natomiast żadne z badań nie miało wysokiego ryzyka błędu systematycznego w większości ocenianych obszarów.

Do oceny jakości badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, wykorzystano narzędzie NICE, służące do oceny jakości badań bez grupy kontrolnej (serii przypadków). W przypadku badania *Krhut 2016* uzyskano 7 na 8 możliwych do zdobycia punktów, w przypadku badań *BELIEVE, Chen 2017, Duckett 2016, Kato 2017, Nozawa 2016* uzyskano 6 na 8 możliwych do zdobycia punktów, a w badaniu *Pindoria 2015* dwa.

Przeglądy systematyczne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy zostały ocenione w skali AMSTAR 2. Uzyskano następujące wyniki (szczegóły zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 206-208, tabela nr 106):

- *Chen 2018* – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości,
- *Kelleher 2018* – przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości,
- *Rosa 2018* – przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości,
- *Sebastianelli 2018* – przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości,
- *Drake 2017* – przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości,
- *Fest 2017* – przegląd systematyczny niskiej jakości,
- *Obloza 2017* – przegląd systematyczny niskiej jakości.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, str. 180-181):

- „w badaniu *Yamaguchi 2015* uczestniczyło około 60% chorych, u których stwierdzono nagłace 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”;
- „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)”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- analiza wyników w jednej z publikacji opisującej badanie SCORPIO (*Khullar 2013b*), w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekami antymuskarynowymi, została przeprowadzona *post hoc*,
- w badaniu SYNERGY ze względu na brak danych dotyczących wartości wejściowych i końcowych osiągniętych w poszczególnych grupach pacjentów, czy też wskazania różnicy pomiędzy wartością wejściową i końcową w poszczególnych grupach, nie można ocenić czy różnice były istotne klinicznie. Co prawda w jednej z publikacji do badania SYNERGY (*Robinson 2017*) odnaleziono informację, że wynik w podskali OAB-q oceniającej objawy przeszkadzające wynosił w grupie PLC -19,5 pkt, a w grupie MIR 50 mg -26,1 pkt, nie mniej jednak nie są to wyniki dla pacjentów z subpopulacji wcześniej leczonej farmakologicznie w związku z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 180-181):**

- „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 antymuskarynowym)”;
- „część wyników przedstawiono wyłącznie na podstawie publikacji zawierających wyniki 3 badań randomizowanych”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- brak badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MIR w dawce 25 mg, w porównaniu do PLC, w grupie pacjentów z niewydolnością wątroby oraz nerek (zgodnie z ChPL, dawka 25 mg zalecana jest u pacjentów z łagodnymi oraz umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stosujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek – tylko wśród tych, którzy nie stosują silnych inhibitorów CYP3A oraz u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby stosujących jednocześnie inhibitory CYP3A i u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby – tylko tych, którzy nie stosują silnych inhibitorów CYP3A),
- brak danych na temat poziomu wymaganego do osiągnięcia istotności klinicznej dla większości punktów końcowych dotyczących skuteczności ocenianych w ramach analizy klinicznej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ocena skuteczności mirabegronu (MIR) względem placebo (PLC) została wykonana dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: SCORPIO (*Khullar 2013b*) oraz SYNERGY (*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 chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi.

Dodatkowo, w AKL wnioskodawcy przedstawiono również dane dotyczące skuteczności z badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (*Chen 2017, Krhut 2016 i Duckett 2016*).

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

Wyniki na podstawie randomizowanych badań klinicznych

Jakość życia

Wyniki związane z jakością życia dla pacjentów wcześniej leczonych farmakologicznie, w związku z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego, były dostępne w badaniu SYNERGY dla:

- podskali kwestionariusza OAB-q dotyczącej oceny objawów przeszkadzających (takich jak: parcia naglące, nykturia, nietrzymanie moczu), oraz
- wizualnej skali analogowej

Ocena za pomocą kwestionariusza dla osób z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. *overactive bladder questionnaire*, OAB-q) – wyniki dla jednej z dwóch podskali: ocena objawów przeszkadzających

Wyniki badania SYNERGY wskazują, iż zastosowanie MIR w dawce 50 mg, przez okres 12 tyg., w porównaniu do PLC, istotnie statystycznie redukuje wynik punktowy w podskali kwestionariusza OAB-q dotyczącej oceny objawów przeszkadzających (MD=-6,3 [95%CI: -10,3; -2,3]).

Komentarz analityków Agencji: ze względu na brak danych dotyczących wartości wejściowych i końcowych osiągniętych w poszczególnych grupach pacjentów, czy też wskazania różnicy w wyniku jaka została osiągnięta w poszczególnych grupach, nie można ocenić czy wynik był istotny klinicznie. W jednej z publikacji do badania SYNERGY (*Robinson 2017*) odnaleziono jedynie informację, że wynik w podskali OAB-q oceniającej objawy przeszkadzające wynosił w grupie PLC -19,5 pkt, a w grupie MIR 50 mg -26,1 pkt względem wartości początkowej (różnica była zatem istotna klinicznie w każdej z grup). Nie mniej jednak nie są to wyniki dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych farmakologicznie w związku z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 20. Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali OAB-q u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD [95%CI]	Istotność statystyczna wyniku
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
SYNERGY (<i>Robinson 2017</i>)	Zmiana wyniku w skali OAB-q	b/d	181	b/d	b/d	-6,3 [-10,3; -2,3]	TAK

Ocena w wizualnej skali analogowej dotyczącej oceny satysfakcji chorego z leczenia (ang. *treatment satisfaction-visual analog scale*, TS-VAS)

Wyniki badania SYNERGY wskazują na istotną statystycznie poprawę oceny satysfakcji chorego z leczenia ocenianej na podstawie skali TS-VAS w czasie 12 tygodni w grupie osób przyjmujących MIR w porównaniu do grupy przyjmującej PLC (MD=0,6 [95%CI: 0,2; 1,1]).

Komentarz analityków Agencji: nie zidentyfikowano danych dotyczących istotności klinicznej wyniku. Dla kwestionariusza TS-VAS nie odnaleziono danych na temat jego walidacji.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali TS-VAS u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD [95%CI]	Istotność statystyczna wyniku
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
SYNERGY (Robinson 2017)	Zmiana wyniku w skali TS-VAS	b/d	181	b/d	b/d	0,6 [0,2; 1,1]	TAK

Epizody nietrzymania moczu w ciągu doby

Wyniki dotyczące liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni oceniono na podstawie badania SCORPIO. Przedstawiono również wynik skumulowany z 3 badań (ARIES, CAPRICORN i SCORPIO).

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

W badaniu SCORPIO różnica średnich dla zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu ogółem wyniosła -0,48 [95% CI: -0,90; -0,06]. Wynik osiągnął istotność statystyczną i wskazał na przewagę MIR nad PLC.

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 wskazywała na istotną statystycznie przewagę MIR nad PLC (MD=-0,76 [95%CI: -1,33; -0,19]), natomiast w drugiej podgrupie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MIR i PLC (MD=-0,24 [-1,08; 0,60]).

Komentarz analityków Agencji: brak danych nt. tego, jaka zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby jest istotna klinicznie, jednak w opinii ekspertów klinicznych jest to każde zmniejszenie liczby tych epizodów (prof. dr hab. med. Marek Sosnowski, I Klinika Urologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów, Łódź), czy też 50% ich redukcja (prof. dr hab. n. med. Piotr L. Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 22. Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR		PLC		MD [95%CI]	Istotność statystyczna wyniku
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
SCORPIO (Khullar 2013b)	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 [-1,32; -0,19]*	TAK
		Przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu niskiej tolerancji leku	-1,53 (2,12)	50	-1,29 (2,10)	46	-0,24 [-1,09; 0,60]**	NIE

* w tabeli podano wartość zidentyfikowaną w publikacji Khullar 2013b (wartość podana przez wnioskodawcę to -0,76 [95%CI: -1,33; -0,19]; ** w tabeli podano wartość zidentyfikowaną w publikacji Khullar 2013b (wartość podana przez wnioskodawcę to -0,24 [95%CI: -1,08; 0,61])

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. Różnica średnich wyniosła -0,57 [95% CI: -0,81; -0,33]. Wynik osiągnął istotność statystyczną i wskazał na przewagę MIR nad PLC.

Komentarz analityków Agencji: brak danych nt. tego, jaka zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu jest istotna klinicznie, jednak w opinii ekspertów klinicznych jest to każde zmniejszenie liczby tych epizodów (prof. dr hab. med. Marek Sosnowski, I Klinika Urologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów, Łódź) lub ich 50% redukcja (prof. dr hab. n. med. Piotr L. Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 23. Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni

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

Liczba mikcji w ciągu doby

W badaniu SCORPIO 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 (MD=-0,68 [95%CI: -1,12; -0,25]),
- średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych, którzy przerwali wcześniejsze leczenie lekami antymuskarynowymi z powodu niewystarczającej ich skuteczności (MD=-0,59 [95%CI: -1,14; -0,04]).

W grupie chorych, którzy zaniechali wcześniejszej terapii z powodu niskiej tolerancji leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami osób przyjmujących MIR w porównaniu do PLC.

Komentarz analityków Agencji: brak danych nt. tego, jaka zmiana liczby mikcji w ciągu doby jest istotna klinicznie, jednak w opinii eksperta klinicznego jest to każde zmniejszenie liczby mikcji (prof. dr hab. med. Marek Sosnowski, I Klinika Urologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów, Łódź).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 24. Średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD [95%CI]	Istotność statystyczna wyniku
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
SCORPIO (Khullar 2013b)	Ogółem	-1,74 (2,48)	240	-1,06 (2,47)	238	-0,68 [-1,12; -0,25]*	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; 0,09]**	NIE

* w tabeli podano wartość zidentyfikowaną w publikacji Khullar 2013b (wartość podana przez wnioskodawcę to -0,68 [95%CI: -1,12; -0,24]; ** w tabeli podano wartość zidentyfikowaną w publikacji Khullar 2013b (wartość podana przez wnioskodawcę to -0,77 [95%CI: -1,64; 0,10]) – nie wyżywa to na wnioskowanie dla tego punktu końcowego

W odniesieniu do częstości mikcji w ciągu doby, analizę przeprowadzono również na podstawie zbiorczych danych z badań ARIES, CAPRICORN i SCORPIO.

Na jej podstawie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść MIR, w porównaniu do PLC, w stosunku do średniej zmiany liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej przyjmujących leki antymuskarynowe (MD=-0,74 [95%CI: -1,01; -0,47]).

Komentarz analityków Agencji: brak danych nt. tego, jakie zmniejszenie liczby mikcji w ciągu doby jest istotne klinicznie, jednak w opinii eksperta klinicznego jest to każde zmniejszenie liczby mikcji (prof. dr hab. med. Marek Sosnowski, I Klinika Urologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów, Łódź).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 25. Średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD [95%CI]	Istotność statystyczna wyniku
		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

Wyniki na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej

Jakość życia

Jakość życia oceniana w skali OABq-SF

W badaniu Krhut 2016 po 12 tygodniach u kobiet we wszystkich grupach przyjmujących badaną interwencję – mirabegron w dawce 50 mg - odnotowano istotną statystycznie poprawę oceny jakości życia ocenianej w kwestionariuszu OABq-SF w odniesieniu do wartości początkowych.

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

Komentarz analityków Agencji: nie zidentyfikowano danych dotyczących istotności klinicznej wyniku.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 26. Średnia zmiana względem wartości początkowych oceny jakości życia ocenionej za pomocą skali OABq-SF u chorych w populacji ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR			Istotność statystyczna wyniku
			Masa ciała			
			Prawidłowa	Nadwaga	Otyłość	
			Zmiana względem wartości początkowej (SD)			
Krhut 2016	Zmiana jakości życia w skali OABq-SF	Ogółem*	-28,2 (21,32)	-25,3 (19,49)	-22,1 (25,60)	TAK
		Brak odpowiedzi na leki antymuskarynowe**	-32,3 (23,62)	-22,8 (20,14)	-19,8 (27,13)	TAK

* 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)

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 oceny jakości życia ocenianej w skali PPIUS.

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

Komentarz analityków Agencji: nie zidentyfikowano danych dotyczących istotności klinicznej wyniku.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 27. Średnia zmiana względem wartości początkowych jakości życia ocenionej za pomocą skali PPIUS u chorych w populacji ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR			Istotność statystyczna wyniku
			Masa ciała			
			Prawidłowa	Nadwaga	Otyłość	
			Zmiana względem wartości początkowej (SD)			
Krhut 2016	Zmiana jakości życia w skali PPIUS	Ogółem*	-1,5 (1,43)	-1,3 (1,25)	-1,3 (1,46)	TAK
		Brak odpowiedzi na leki antymuskarynowe**	-1,5 (1,50)	-1,0 (1,09)	-1,1 (1,49)	TAK

* 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)

Jakość życia oceniana w skali VAS-UB

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

Komentarz analityków Agencji: nie zidentyfikowano danych dotyczących istotności klinicznej wyniku.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej. Dla skali VAS-UB nie odnaleziono danych na temat walidacji.

Tabela 28. Średnia zmiana względem wartości początkowych jakości życia ocenionej za pomocą skali VAS-UB u chorych w populacji ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR			Istotność statystyczna wyniku
			Masa ciała			
			Prawidłowa	Nadwaga	Otyłość	
			Zmiana względem wartości początkowej (SD)			
Krhut 2016	Zmiana jakości życia w skali VAS-UB	Ogółem*	-30,5 (29,03)	-28,2 (24,85)	-21,4 (24,68)	TAK
		Brak odpowiedzi na leki antymuskarynowe**	-26,6 (26,04)	-24,3 (20,98)	-18,4 (25,81)	TAK

* 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)

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 oceny jakości życia ocenianej w skali ICIQ-FLUTS względem wartości początkowych oraz poprawę w domenie I (dot. nietrzymania moczu). Nie wykazano jednak istotności statystycznej różnicy względem wartości początkowych w odniesieniu do pozostałych składowych omawianej skali (dot. wypełniania pęcherza moczowego i oddawania moczu).

Komentarz analityków Agencji: nie zidentyfikowano danych dotyczących istotności klinicznej wyniku.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 29. Średnia zmiana względem wartości początkowych jakości życia ocenionej za pomocą skali ICIQ-FLUTS u chorych w okresie obserwacji 52 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Wynik uzyskany przed rozpoczęciem leczenia (SD)	MIR	
				Wynik po roku obserwacji (SD)	Istotność statystyczna wyniku
<i>Duckett 2016*</i>	Zmiana jakości życia w skali ICIQ-FLUTS	Zmiana wyniku F (dot. wypełniania pęcherza moczowego)	6,98 (3,79)	5,27 (2,97)	NIE
		Zmiana wyniku V (dot. oddawania moczu)	2,73 (2,41)	2,26 (2,64)	NIE
		Zmiana wyniku I (dot. nietrzymania moczu)	7,49 (4,36)	5,84 (4,85)	TAK
		Całkowita zmiana wyniku w skali ICIQ-FLUTS	17,15 (7,67)	13,36 (7,47)	TAK

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

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.

Komentarz analityków Agencji: nie zidentyfikowano danych dotyczących istotności klinicznej wyniku.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Średnia zmiana względem wartości początkowych jakości życia ocenionej za pomocą skali PFDI u chorych w okresie obserwacji 52 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Wynik uzyskany przed rozpoczęciem leczenia (SD)	MIR	
				Wynik po roku obserwacji (SD)	Istotność statystyczna wyniku
<i>Duckett 2016*</i>	Zmiana jakości życia w skali PFDI	Pojawienie się zaniepokojenia związanego z zaburzeniami dna miednicy	59,17 (19,82)	44,26 (21,67)	TAK
		Parcie na pęcherz	39,07 (29,38)	25,50 (30,71)	TAK

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

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, odnotowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w średniej liczbie mikcji w ciągu doby.

Komentarz analityków Agencji: brak danych nt tego, jaka zmiana liczby mikcji w ciągu doby jest istotna klinicznie, jednak w opinii eksperta klinicznego jest to każde zmniejszenie liczby mikcji (prof. dr hab. med. Marek Sosnowski, I Klinika Urologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów, Łódź).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Średnia zmiana liczby mikcji względem wartości początkowych w ciągu doby u chorych w populacji ogółem w okresie obserwacji 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR			Istotność statystyczna wyniku
			Masa ciała			
			Prawidłowa	Nadwaga	Otyłość	
			Zmiana względem wartości początkowej (SD)			
Krhut 2016	Zmiana częstości mikcji	Ogółem*	-2,8 (2,67)	-2,1 (3,04)	-1,6 (2,44)	TAK
		Brak odpowiedzi na leki antymuskarynowe **	-3,2 (2,65)	-2,0 (3,86)	-1,1 (2,24)	TAK

* 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)

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 w stosunku do wartości początkowych.

Z kolei w grupach kobiet o masie ciała mieszczącej się w normie oraz u kobiet z otyłością, które otrzymywały mirabegron, odnotowano istotną statystycznie poprawę w średniej liczbie epizodów parcia naglącego IV stopnia w ciągu doby po 12 tygodniach w stosunku do wartości początkowych. Nie odnotowano natomiast istotnej statystycznie zmiany w grupie kobiet z nadwagą, w stosunku do wartości początkowej, w średniej liczbie epizodów parcia naglącego IV stopnia w ciągu doby po 12 tygodniach w stosunku do wartości początkowych.

Analiza danych w podgrupie chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie lekami antymuskarynowymi wykazała istotne statystycznie różnice względem wartości początkowych w każdej z analizowanych ze względu na masę ciała grup kobiet we wszystkich ocenianych punktach końcowych po 12 tygodniach w stosunku do wartości początkowych.

Komentarz analityków Agencji: brak danych nt. tego, jaka zmiana liczby epizodów parcia naglącego w ciągu doby jest istotna klinicznie, jednak w opinii eksperta klinicznego jest to każde zmniejszenie liczby tych epizodów (prof. dr hab. med. Marek Sosnowski, I Klinika Urologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów, Łódź).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Średnia zmiana względem wartości początkowych liczby epizodów parcia naglącego w ciągu doby u chorych w populacji ogółem w okresie obserwacji 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR			Istotność statystyczna wyniku
			Masa ciała			
			Prawidłowa	Nadwaga	Otyłość	
			Zmiana względem wartości początkowej (SD)			
Krhut 2016	Zmiana częstości epizodów parcia naglącego	Ogółem*	-2,3 (2,98)	-1,8 (3,90)	-2,7 (3,21)	TAK
		Brak odpowiedzi na leki antymuskarynowe **	-2,3 (3,60)	-1,4 (4,51)	-2,6 (3,25)	TAK
	Zmiana częstości epizodów parcia naglącego III stopnia	Ogółem*	-1,6 (2,21)	-1,4 (2,32)	-1,8 (3,00)	TAK
		Brak odpowiedzi na leki antymuskarynowe **	-1,5 (2,52)	-1,4 (2,18)	-1,7 (2,88)	TAK
	Zmiana częstości epizodów parcia naglącego IV stopnia	Ogółem*	-0,7 (1,32)	-0,4 (2,88)	-0,8 (1,47)	TAK / nie / TAK
		Brak odpowiedzi na leki antymuskarynowe **	-0,8 (1,59)	0,0 (3,31)&	-0,9 (1,62)	TAK

* 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); & zgodnie z publikacją źródłową wynik osiągnął poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$)

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 liczbie epizodów nykturii w stosunku do wartości początkowej.

Komentarz analityków Agencji: brak danych nt. tego, jaka zmiana liczby epizodów nocnego oddawania moczu w ciągu doby jest istotna klinicznie, jednak w opinii eksperta klinicznego jest to każde zmniejszenie liczby tych epizodów (prof. dr hab. med. Marek Sosnowski, I Klinika Urologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów, Łódź).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Średnia zmiana względem wartości początkowych liczby epizodów nocnego oddawania moczu u chorych w okresie obserwacji 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR			Istotność statystyczna wyniku
			Masa ciała			
			Prawidłowa	Nadwaga	Otyłość	
			Zmiana względem wartości początkowej (SD)			
<i>Krhut 2016</i>	Zmiana częstości epizodów nocnego oddawania moczu	Ogółem*	-1,0 (0,99)	-0,8 (0,92)	-1,0 (2,82)	TAK
	Brak odpowiedzi na leki antymuskarynowe **		-1,1 (0,91)	-0,9 (0,83)	-1,2 (3,13)	TAK

* 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)

Odpowiedź na leczenie

Ogólne wrażenie poprawy w ocenie chorego (ang. *patient global impression of improvement*, 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.

Komentarz analityków Agencji: nie zidentyfikowano danych dotyczących istotności statystycznej i klinicznej wyniku.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Wynik w skali PGI-I po 52 tygodniach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR	
			n (%)	N
<i>Duckett 2016</i>	Wyniki w skali PGI-I	Bardzo duża poprawa	23 (25,6)	90
		Duża poprawa	33 (36,7)	
		Nieznaczna poprawa	20 (11,1)	
		Brak poprawy	9 (10,0)	
		Nieznaczne pogorszenie	3 (3,3)	
		Duże pogorszenie	2 (2,2)	
		Znaczne pogorszenie	0 (0,0)	

Ogólna ocena odpowiedzi (ang. *global response assessment*, GRA)

W badaniu *Chen 2017* po 12 tygodniach leczenia oceniono zależność powodzenia terapii mirabegronem od poprzedniej 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 poprzedniej terapii lekami antymuskarynowymi.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Odpowiedź na leczenie w skali GRA w zależności od odsetka chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi po 12 tygodniach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		
		GRA \geq 1	GRA<1	Istotność statystyczna wyniku
<i>Chen 2017</i>	Liczba chorych po uprzedniej terapii lekami antymuskarynowymi, n (%)	77 (32,9)	71 (30,3)	NIE

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 nykturii (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 mającym związek z uzyskiwaniem przez chorych sukcesu terapeutycznego w czasie terapii MIR.

Komentarz analityków: dla skali GRA nie odnaleziono danych na temat walidacji

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Analiza czynników predykcyjnych sukcesu terapeutycznego terapii MIR (GRA \geq 1) po 12 tygodniach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		OR [95%CI]	Istotność statystyczna wyniku
<i>Chen 2017</i>	Analiza jednoczynnikowa	1,11 [0,61; 2,04]	NIE
	Analiza wieloczynnikowa	1,02 [0,52; 1,98]	NIE

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa mirabegronu względem placebo została wykonana na podstawie 10 randomizowanych badań klinicznych: 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 (publikacje *Herschorn 2017*, *Robinson 2017*, *Weber 2018* i *White 2018*), SYMPHONY (publikacja *Abrams 2014*), *Yamaguchi 2014* (publikacje *Yamaguchi 2014* i *Raport STA 2013*) oraz *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 (≥ 65 lat oraz ≥ 75 lat).

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

Zgony

Analiza wyników badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (MIR vs PLC) w zakresie częstości występowania zgonów w czasie 12 tygodni obserwacji.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz w analizie klinicznej wnioskodawcy na stronach 91-92 w tabeli nr 19.

Tabela 37. Częstość występowania zgonów w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR [95%CI]	RD [95%CI]^	Istotność statystyczna wyniku
		n (%)	N	n (%)	N			
Wynik metaanalizy (6 RCT)^	Zgony *	0 (0,0)	1 895	2 (0,1)	1 920	0,34 [0,03; 3,24]**	-0,00 [-0,00; 0,00]	NIE
<i>Nitti 2013b</i>		0 (0,0)	1 375	1 (0,1)	1 380	0,33 [0,01; 8,21]***	-0,00 [-0,003; 0,001]	NIE

* w publikacji *Nitti 2013b*, skumulowany wynik dot. zgonów na podstawie badań ARIES, CAPRICORN oraz SCORPIO; ^ obliczenia wnioskodawcy; ** obliczenia własne Agencji – w AKL wnioskodawcy podano wynik 0,14 [95%CI: 0,01; 2,19]. Wnioskowanie z tego punktu końcowego nie ulega zmianie (obliczenia wykonane przy użyciu programu Review Manager 5.3); *** obliczenia własne Agencji – w AKL wnioskodawcy podano wynik 0,14 [95%CI: 0,003; 6,85]. Wnioskowanie z tego punktu końcowego nie ulega zmianie (obliczenia wykonane przy użyciu programu Review Manager 5.3)

Działania niepożądane ogółem

Metaanaliza wyników badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (MIR vs PLC) w zakresie częstości występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni obserwacji.

Istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (MIR vs PLC) nie wykazano również dla częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni (ocenianych w ramach przeprowadzonej metaanalizy oraz oddzielnie analizowanego badania *Nitti 2013b*) oraz dla częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych przez chorych ogółem (badanie *Kuo 2015*).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz w analizie klinicznej wnioskodawcy na stronach 93-94 w tabeli nr 20.

Tabela 38. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR [95%CI]^	RD [95%CI]^	Istotność statystyczna wyniku^
		n (%)	N	n (%)	N			
Wynik metaanalizy (9 RCT)^	Działania niepożądane ogółem	563 (18,8)	2 997	511 (16,9)	3 016	1,13 [0,99; 1,29]	0,02 [-0,00; 0,04]	NIE
<i>Kuo 2015 (Kuo 2015b)</i>	Działania niepożądane zgłaszane przez chorych ogółem	20 (23,5)	85	19 (24,7)	77	0,94 [0,46; 1,93]	-0,01 [-0,14; 0,12]	NIE
Wynik metaanalizy (5 RCT)^	Ciężkie działania niepożądane ogółem	1 (0,1)	1453	1 (0,1)	1476	1,02 [0,14; 7,25]	0,00 [-0,00; 0,00]	NIE
<i>Nitti 2013b</i>	Ciężkie działania niepożądane ogółem*	7 (0,5)	1 375	6 (0,4)	1380	1,17 [0,39; 3,50]	0,00 [-0,004; 0,01]	NIE

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

Poszczególne działania niepożądane

Różnicę istotną statystycznie na niekorzyść MIR, w porównaniu do PLC, wykazano jedynie w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń serca ogółem (badanie DRAGON: RD=0,04 [95%CI: 0,004; 0,07]).

W grupie MIR w porównaniu do PLC odnotowano nieistotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia działań niepożądanych, takich jak:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci niedokrwistości (1 badanie),
- zaburzenia w obrębie oka w postaci: zaburzenia w obrębie oka ogółem (1 badanie),
- zaburzenia serca w postaci: arytmia nadkomorowa (1 badanie), blok prawej odnogi pęczka Hisa (1 badanie), dodatkowe skurcze nadkomorowe (1 badanie), dodatkowe skurcze komorowe (1 badanie),
- zaburzenia naczyniowe w postaci: wzrost ciśnienia tętniczego (1 badanie),
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe w postaci: pragnienie (1 badanie),
- zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci: zatrzymanie moczu (wyniki metaanalizy 2. badań), objętość moczu zalegającego po mikcji powyżej 300 ml w czasie ostatniej wizyty (1 badanie),
- zaburzenia wyników badań laboratoryjnych w postaci: zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych ogółem (1 badanie), wzrost fosfokinazy kreatyninowej we krwi (1 badanie),

W grupie MIR w porównaniu do PLC odnotowano nieistotnie statystycznie większą szansę wystąpienia działań niepożądanych, takich jak:

- zaburzenia układu nerwowego w postaci: zaburzenia układu nerwowego ogółem (1 badanie), ból głowy (wynik metaanalizy 4 badań), zawroty głowy (1 badanie),
- zaburzenia serca w postaci: palpacje (wynik metaanalizy 2 badań), zaburzenia rytmu zatokowego (1 badanie), tachykardia (1 badanie),
- zaburzenia naczyniowe w postaci: nadciśnienie tętnicze (wynik metaanalizy 4 badań),
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe w postaci: zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem (1 badanie), zaparcia (wynik metaanalizy 3 badań), suchość w jamie ustnej (wynik metaanalizy 5 badań),
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1 badanie),
- zaburzenia wyników badań laboratoryjnych w postaci: wzrost aminotransferazy alaninowej (1 badanie), podwyższony poziom gammaglutamylotransferazy (wynik metaanalizy 2 badań), wzrost tętna (1 badanie).

Różnic w częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych, pomiędzy osobami przyjmującymi MIR, a przyjmującymi PLC, nie odnotowano w przypadku:

- zaburzenia psychiczne w postaci: zaburzenia psychiczne ogółem (1 badanie),
- zaburzenia serca w postaci: blok lewej odnogi pęczka Hisa (1 badanie),

- zaburzenia naczyniowe w postaci: zaburzenia naczyniowe ogółem (1 badanie), uderzenia gorąca (1 badanie),
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe w postaci: niestrawność (1 badanie), nudności (1 badanie),
- zaburzenia wyników badań laboratoryjnych w postaci: wzrost aminotransferazy asparaginowej (1 badanie), wzrost fosfatazy alkalicznej we krwi (1 badanie), nieprawidłowy załamek T (1 badanie),

W związku z dużą ilością wyników w zakresie poszczególnych działań niepożądanych, w poniższej tabeli przedstawiono jedynie szczegółowe wyniki dla punktów końcowych osiągniętych łącznie przez co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup biorącej udział w badaniu. Szczegóły znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy na stronach 94-102.

Tabela 39. Poszczególne działania niepożądane odnotowane w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR [95%CI]^	RD [95%CI]^	Istotność statystyczna wyniku^
		n (%)	N	n (%)	N			
DRAGON (Chapple 2013b)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	10 (5,9)	169	6 (3,6)	169	1,71 [0,61; 4,81]	0,02 [-0,02; 0,07]	NIE
Wynik metaanalizy (4 RCT)^	Nadciśnienie tętnicze	66 (3,8)	1 754	63 (3,6)	1 759	1,05 [0,74; 1,49]	0,00 [-0,01; 0,01]	NIE
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)	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
Yamaguchi 2014	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
Yamaguchi 2014	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

^ obliczenia wnioskodawcy

Zdarzenia niepożądane

W częstości występowania zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami (MIR vs PLC) w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych o nasileniu ciężkim, umiarkowanym oraz łagodnym, jak również zdarzeń niepożądanych związanych z nadciśnieniem, zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni oraz zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez chorych.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz w analizie klinicznej wnioskodawcy na stronach 103-105 w tabeli nr 31.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR [95%CI]^	RD [95%CI]^	Istotność statystyczna wyniku^
		n (%)	N	n (%)	N			
Okres obserwacji: 6 tygodni								
Kosilov 2015	Zdarzenia niepożądane ogółem	21 (33,3 [^])	63	14 (23,7 [^])	59	1,61 [0,72; 3,56]	0,10 [-0,06; 0,26]	NIE
Okres obserwacji: 12 tygodni								
Wynik metaanalizy (9 RCT)^	Zdarzenia niepożądane ogółem	1552 (51,8)	2997	1571 (52,1)	3016	0,99 [0,89; 1,10]	-0,00 [-0,03; 0,02]	NIE
Wynik metaanalizy (9 RCT)^	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	46 (1,5)	2997	53 (1,8)	3016	0,87 [0,59; 1,30]	0,00 [-0,01; 0,00]	NIE

^ obliczenia wnioskodawcy

Poszczególne zdarzenia niepożądane

W grupie MIR w porównaniu do PLC odnotowano **istotnie statystycznie większą** szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zapalenie nosogardzieli (OR=1,63 [95%CI: 1,07; 2,47]).

W grupie MIR w porównaniu do PLC odnotowano **istotnie statystycznie mniejszą** szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak:

- blok przedsionkowo-komorowy I. stopnia (OR=0,50 [95%CI: 0,29; 0,87]).

W związku z dużą ilością wyników w zakresie poszczególnych działań niepożądanych, w poniższej tabeli przedstawiono jedynie szczegółowe wyniki dla punktów końcowych osiągniętych łącznie przez co najmniej 10% pacjentów biorących udział w badaniu. Pozostałe szczegóły znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy na stronach 105-129.

Tabela 41. Poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa (w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni, w przypadku badania *Kosilov 2015* – 6 tygodni)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR [95%CI]^	RD [95%CI]^	Istotność statystyczna wyniku^
		n (%)	N	n (%)	N			
SYNERGY (White 2018)	QTcF >450 ms	26 (6,4)	408	25 (6,0)	417	1,07 [0,61; 1,88]	0,004 [-0,03; 0,04]	NIE
SYNERGY (White 2018)	Zaburzenia EKG (ogółem)	81 (21,7)	374	106 (27,2***)	389	0,74 [0,53; 1,03]	-0,06 [-0,12; 0,005]	NIE
SYNERGY (White 2018)	Blok AV I st.	21 (5,6)	374	41 (10,5)	389	0,50 [0,29; 0,87]	-0,05 [-0,09; -0,01]	TAK
SYNERGY (White 2018)	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
Kuo 2015 (Kuo 2015b)	Zaburzenia sercowonaczyniowe	6 (7,1^)	85	10 (13,0^)	77	0,51 [0,18; 1,47]	-0,06 [-0,15; 0,03]	NIE
Kosilov 2015	Wysokie ciśnienie krwi	5 (7,9^)**	63	4 (6,8^)	59	1,19 [0,30; 4,64]	0,01 [-0,08; 0,10]	NIE
Wynik metaanalizy (6 RCT)^	Nadciśnienie tętnicze	122 (5,4)	2241	117 (5,2)	2256	1,05 [0,81; 1,37]	-0,00 [-0,01; 0,02]	NIE
Wynik metaanalizy (3 RCT)^	Nadciśnienie tętnicze (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania*)	120 (8,7)	1 375	115 (8,3)	1 380	1,05 [0,80; 1,37]	0,00 [-0,02; 0,02]	NIE

* zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania definiowane jest jako możliwie (potencjalnie) związane z badanym lekiem lub chorobą ** 2 zdarzenia niepożądane w grupie MIR były przyczyną przerwania leczenia; *** w AKL wnioskodawcy podano 0,3% - przedstawiona w tabeli wartość jest wartością zidentyfikowaną w publikacji źródłowej; ^ obliczenia wnioskodawcy

Średnia zmiana wartości odstępu QTc, ciśnienia tętniczego, tętna oraz objętości moczu zalegającego po mikcji

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dotyczące średnich zmian w punktach końcowych takich jak:

- średnia zmiana wartości odstępu QTc w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni,
- średnia zmiana ciśnienia tętniczego w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni,
- średnia zmiana tętna względem wartości wyjściowych w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni,
- zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami stosującymi mirabegron, a placebo zaobserwowano dla następujących punktów:

- zmiana ciśnienia tętniczego krwi w pomiarze przed południem (względem wyniku wyjściowego) w zakresie ciśnienia rozkurczowego (MD=1,80 [95%CI: 0,23; 3,37]),

- zmiana ciśnienia tętniczego krwi w pomiarze po południu (względem wyniku wyjściowego) w zakresie ciśnienia rozkurczowego (MD=1,90 [95%CI: 0,22; 3,58]),
- zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (względem wyniku wyjściowego) – MD=3,30 [95%CI: 0,25; 6,35],
- zmiana tętna w pomiarze przed południem (względem wyniku wyjściowego) – MD=1,00 [95%CI: 0,53; 1,47],
- zmiana tętna w pomiarze po południu (względem wyniku wyjściowego) – MD=1,00 [95%CI: 0,50; 1,50],
- zmiana tętna w pomiarze po przebudzeniu (względem wyniku wyjściowego) – MD=1,12 [95%CI: 0,01; 2,24],
- zmiana tętna w pomiarze po 6 godzinach od podania leku (względem wyniku wyjściowego) – MD=1,57 [95%CI: 0,43; 2,71],
- zmiana tętna (względem wyniku wyjściowego – wynik z metaanalizy 3 badań) – MD=1,44 [95%CI: 0,63; 2,26] (w AKL wnioskodawcy podano MD=1,43 [95%CI: 0,16; 2,70] – różnica ta nie wpływa na wnioskowanie płynące z tego punktu końcowego),
- zmiana tętna (względem wyniku wyjściowego) w nocy – pomiar w warunkach ambulatoryjnych – MD=2,21 [95%CI: 0,07; 4,35].

Szczegółowe dane zostały przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy na stronach 114, 117-121 i 128 w tabelach nr 38, 40, 41 i 47.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa stosowania mirabegronu przedstawiona w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dodatkowo w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono również:

- ocenę bezpieczeństwa MIR, w porównaniu do PLC, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni, w podgrupach chorych w podeszłym wieku (≥ 65 lat oraz ≥ 75 lat), na podstawie publikacji *Wagg 2014*, gdzie przedstawiono analizę zbiorczą z badań ARIES, CAPRICORN i SCORPIO. Ocena ta przedstawiona jest na stronach 132-135 AKL wnioskodawcy,
- ocenę bezpieczeństwa MIR na podstawie badania eksperymentalnego bez grupy kontrolnej *Yamaguchi 2015b* (AKL wnioskodawcy na stronach 135-138),
- ocenę bezpieczeństwa MIR na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (BELIVE, *Chen 2017*, *Kato 2017*, *Krhut 2016*, *Nozawa 2016*, *Pindoria 2015*). Ocena ta przedstawiona jest na stronach 147-160 AKL wnioskodawcy,
- dodatkową ocenę bezpieczeństwa MIR w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie (badanie TAURUS). W badaniu tym porównywano MIR do leków antymuskarynowych, w związku z tym do przedstawienia danych dotyczących MIR, wykorzystano jedynie dane dla pacjentów przyjmujących MIR. Ocena ta przedstawiona jest na stronach 161-168 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Kato 2018

W ramach wyszukiwania Analitycy Agencji zidentyfikowali dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa: badanie opisane w publikacji *Kato 2018*.

W publikacji *Kato 2018* zostały opisane wyniki po 3-letnim okresie obserwacji. Metodyka oraz charakterystyka badania została opisana w AKL wnioskodawcy na stronie 254-256 (jako *Kato 2017* – publikacja z tego samego badania opisująca wyniki po pierwszym roku obserwacji).

Spośród 1138 pacjentów, w 3-letnim okresie obserwacji, u 97 (8,52%) zaobserwowano zdarzenia niepożądane (zdefiniowane jako mogące mieć związek z zastosowanym leczeniem lub zdarzenie o nieznannej korelacji z zastosowanym leczeniem).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaparcia (19 pacjentów; 1,67%), wzrost objętości moczu zalegającego po mikcji (14 pacjentów; 1,23%) oraz dysuria (10 pacjentów; 0,88%). U 7 pacjentów wystąpiło 7 poważnych zdarzeń niepożądanych, wszyscy pacjenci byli w wieku 65 lat i więcej: rak odbytnicy, zapalenie gruczołu krokowego, osteoporoza, rak piersi, zatrzymanie moczu, rak pęcherzyka żółciowego oraz zapalenia naczyń związane z występowaniem przeciwciał skierowanych przeciwko cytoplazmie neutrofilów – ANCA. Jedynie zatrzymanie moczu zostało uznane jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem.

Średnia wyjściowa objętość moczu zalegającego po mikcji wyniosła 19,531 (SD=31,320) mL. Ogólnie nie zaobserwowano znaczących zmian w objętości moczu zalegającego po mikcji za wyjątkiem pomiaru w 2,5 roku oraz 3. roku obserwacji kiedy to zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie objętości moczu zalegającego po mikcji, względem wartości początkowych, odpowiednio o średnio -6,605 (SD=30,836) mL (p=0,034) oraz -4,656 (SD=27,041) mL (p=0,026).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również dane z okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa (ang. *periodic safety update report*, PSUR). [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Betmiga (ChPL Betmiga) brak jest działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$), a działania niepożądane występujące często (od $\geq 1/10$ do $< 1/10$), to:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zakażenia układu moczowego,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci: ból głowy, zawroty głowy,
- zaburzenia serca w postaci: tachykardia,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: nudności, zaparcia, biegunka.

W ChPL Betmiga wymieniono również specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Betmiga, m.in.:

- nie przeprowadzono badań produktu Betmiga u pacjentów z krańcowym stadiem niewydolności nerek, z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone; na podstawie badań farmakokinetycznych zaleca się zmniejszenie dawki do 25 mg w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu Betmiga u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A;
- nie przeprowadzono badań produktu Betmiga u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Betmiga u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A;
- mirabegron może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi. Należy zmierzyć ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania mirabegronu i monitorować je okresowo w trakcie leczenia, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z nadciśnieniem 2. stopnia (ciśnienie skurczowe ≥ 160 mm Hg i (lub) ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg);
- w badaniach klinicznych produkt leczniczy Betmiga, w dawkach terapeutycznych, nie powodował znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT. Jednakże, ze względu na to, że pacjenci z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub pacjenci przyjmujący produkty lecznicze o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT nie byli włączeni do tych badań, działanie mirabegronu u tych pacjentów nie jest znane. Należy zachować ostrożność stosując mirabegron u tych pacjentów;
- po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u pacjentów przyjmujących mirabegron, w grupie pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego (ang. *Bladder Outlet Obstruction*, BOO) i u pacjentów przyjmujących leki antymuskarynowe w leczeniu OAB, zgłaszano zatrzymanie moczu. Kontrolowane badanie kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzone u pacjentów z BOO nie wykazało zwiększenia występowania zatrzymania moczu u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Betmiga. Tym niemniej, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Betmiga u pacjentów z istotnym klinicznie BOO. Należy również zachować

ostrożność stosując produkt leczniczy Betmiga u pacjentów przyjmujących leki antymuskarynowe w leczeniu OAB.

Dnia 10.09.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA.

Nie zidentyfikowano komunikatów innych niż przedstawione przez wnioskodawcę.

Informacje odnalezione na stronie FDA:

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

- 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,
- 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,
- w czasie stosowania MIR obserwowano wystąpienie obrzęku naczynioruchowego twarzy, warg, języka i / lub krtani,
- 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.

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

Ciężkie działania niepożądane pojawiały się w przypadku 0,2% chorych stosujących MIR 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 górnych 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.

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.

Źródło: FDA 2018

Informacje odnalezione na stronie EMA:

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla mirabegronu została wykonana na podstawie raportu oceniającego produkt leczniczy Betmiga sporządzony przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi z 2017 r.

Opracowanie EMA zawiera wyniki 12 badań z okresem obserwacji od 12 tygodni do 12 miesięcy. W badaniach tych pacjenci przyjmowali MIR w jednej lub więcej dawkach (25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg), w większości z nich w porównaniu do PLC, a w części również do tolterodyny 4 mg. W 9 z nich MIR był przyjmowany w dawce 50 mg przez pacjentów z objawami pęcherza nadreaktywnego takich jak nietrzymanie moczu, parcie nagłące oraz częstomocz.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia wśród chorych leczonych MIR w dawce 50 mg 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 zaistniały w trakcie leczenia o łagodnym nasileniu w grupie leczonej MIR (niezależnie od dawki) stanowiły 36,9%, zdarzenia o umiarkowanym nasileniu stanowiły 18,0%, a zdarzenia o ciężkim nasileniu 4,3%. W grupie osób przyjmującej PLC było to odpowiednio 38,3%, 13,8% oraz 3,1% pacjentów.

Najczęściej zgłaszane przez chorych zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu, przyjmujących MIR (niezależnie od dawki), 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 MIR. Wśród nich najczęściej zgłaszane zdarzenia dotyczyły:

- migotania przedsionków (u 5 (0,1%) z 4414 chorych przyjmujących MIR w porównaniu do 1 (<0,1%) z 2142 chorych przyjmujących PLC),
- bólu w klatce piersiowej (u 4 (0,1%) z 4414 chorych przyjmujących MIR w porównaniu do 2 (0,1%) z 2142 chorych przyjmujących PLC),
- zapalenia płuc (u 4 (0,1%) z 4414 chorych przyjmujących MIR w porównaniu do 1 (<0,1%) z 2142 chorych przyjmujących PLC).

Jedno lub więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem było raportowanych u 17 (0,4%) z 4414 chorych przyjmujących MIR w porównaniu do 7 (0,7%) z 958 chorych przyjmujących PLC. Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym związanym z zastosowanym leczeniem w grupie przyjmującej MIR (wszystkie dawki ogółem) było migotanie przedsionków (3 (0,1%) z 4414 osób przyjmujących MIR).

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 ≥ 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 1 chorego otrzymującego PLC, oraz
- u 3 chorych leczonych tolterodyną.

W grupie stosującej MIR, w dwóch przypadkach wskazano, że zgon mógł mieć możliwy związek z zastosowanym leczeniem – w przypadku jednego pacjenta: zapalenie płuc, w przypadku drugiego pacjenta: samobójstwo.

Źródło: EMA 2017

Informacje odnalezione na stronie URPL:

Dnia 1 września 2015 r. firma Astellas wydała dokument dotyczących stosowania produktu leczniczego Betmiga 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.

Na podstawie przeglądu łącznych danych dotyczących związku stosowania MIR i podwyższonego ciśnienia krwi dokonanego przez EMA, w nowych zaleceniach firma Astellas zwraca uwagę na następujące 3 kwestie dotyczące stosowania produktu leczniczego Betmiga:

- występowanie ciężkich przypadków nadciśnienia tętniczego i podwyższenia ciśnienia krwi;
- przeciwwskazanie do stosowania MIR u pacjentów z ciężkim, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym;
- konieczność wykonania pomiaru ciśnienia krwi przed rozpoczęciem leczenia i regularnego jego monitorowania w trakcie leczenia, w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem.

U pacjentów przyjmujących MIR odnotowano ciężkie przypadki wystąpienia nadciśnienia tętniczego i podwyższenia ciśnienia krwi.

Dodatkowo zgłoszono przypadki przełomu nadciśnieniowego oraz incydentów naczyniomózgowych i sercowych związanych z nadciśnieniem o wyraźnej zależności czasowej z zastosowaniem MIR. W przypadku niektórych tego typu zgłoszeń dostępne są ograniczone informacje lub występują inne czynniki współistniejące. W związku z tym stosowanie MIR u pacjentów z ciężkim, niekontrolowanym nadciśnieniem krwi jest obecnie przeciwwskazane. Przed rozpoczęciem leczenia należy zmierzyć ciśnienie krwi i regularnie je monitorować, w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

W dokumencie podano informację, że obecnie MIR stosowany jest w objawowym leczeniu parcia naglącego, częstomoczku lub naglącego nietrzymania moczu u dorosłych chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego. Wystąpienie podwyższonego ciśnienia krwi podczas leczenia MIR jest już znanym czynnikiem ryzyka, o którym informuje producent.

Źródło: URPL 2015

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie zidentyfikowano badań dotyczących wyłącznie porównania PLC z MIR stosowanym jako druga linia leczenia po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi. W ramach analizy skuteczności przedstawiono wyniki podane dla podgrupy osób wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi. W badaniach tych, 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). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione niezależnie od linii leczenia, w której był zastosowany mirabegron.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MIR w dawce 25 mg, w porównaniu do PLC, w grupie pacjentów z niewydolnością wątroby oraz nerek (zgodnie z ChPL, dawka 25 mg zalecana jest u pacjentów z łagodnymi oraz umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stosujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek – tylko wśród tych, którzy nie stosują silnych inhibitorów CYP3A oraz u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby stosujących jednocześnie inhibitory CYP3A i u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby – tylko tych, którzy nie stosują silnych inhibitorów CYP3A).

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze brak danych na temat poziomu wymaganego do osiągnięcia istotności klinicznej dla większości punktów końcowych ocenianych w ramach analizy skuteczności oraz brak danych nt. walidacji niektórych narzędzi wykorzystanych w ocenie punktów końcowych - dla kwestionariuszy, takich jak: TS-VAS, VAS-UB oraz GRA nie odnaleziono danych na temat ich walidacji.

Spośród przedstawionych przez wnioskodawcę opublikowanych przeglądów systematycznych, dwa dotyczyły porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mirabegronu w porównaniu do m.in. placebo, wśród pacjentów z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego (*Sebastianelli 2018* oraz *Fest 2017*). W przeglądzie *Sebastianelli 2018* wykazano, że MIR w dawce 50 mg był związany z istotną statystycznie większą redukcją epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby, większą redukcją średniej liczby mikcji w ciągu doby oraz większą redukcją liczby parć naglających w ciągu doby, w porównaniu do PLC. Autorzy przeglądu wskazali na to, że MIR cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. W przeglądzie *Fest 2017* wykazano, że MIR cechuje większą skuteczność w porównaniu do PLC oraz, że MIR w dawce 50 mg wykazuje większą częstością występowania tachykardii oraz zapalenia nosogardzieli. Według autorów przeglądu wyniki w nim przedstawione mogą wpływać na zindywidualizowanie leczenia pacjentów z objawami zespołu pęcherza, ze szczególnym naciskiem na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowego. Wyniki i wnioski przeglądów systematycznych są zbieżne z wynikami przeglądu systematycznego przedstawionego w AKL wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy ekonomicznej

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

Populacja

Dorośli pacjenci z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB), uprzednio leczeni lekami antymuskarynowymi.

Porównywane interwencje

- Interwencja oceniana: mirabegron (MIR) w dawce 50 mg/dobę oraz 25 mg/dobę (w populacji z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek oraz łagodną niewydolnością wątroby oraz ciężką niewydolnością nerek oraz umiarkowaną niewydolnością wątroby, stosującej jednocześnie silne inhibitory CYP3A),
- Komparator: placebo (PLC) w badaniach klinicznych, a w praktyce klinicznej odstąpienie od leczenia przyczynowego.

Perspektywa

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

Technika analityczna

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

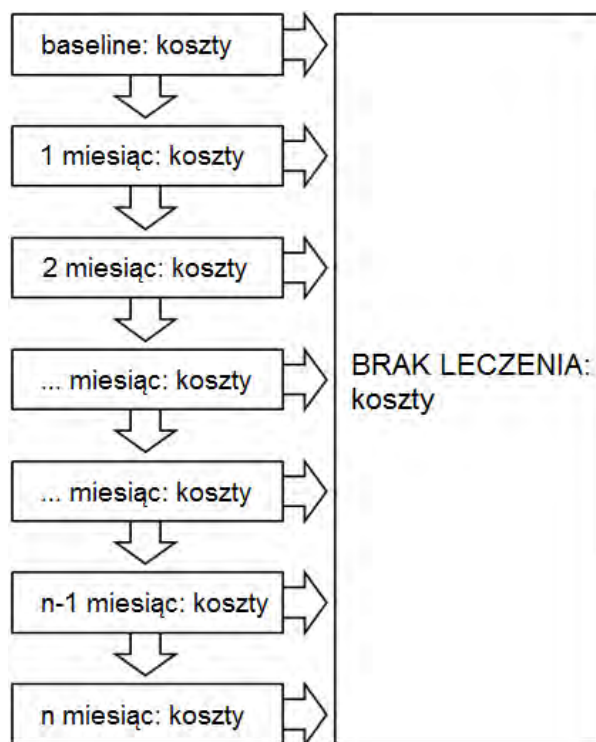
Typ modelu i stany zdrowia uwzględnione w modelu

Analizę ekonomiczną wykonano z wykorzystaniem modelu Markowa, wykonanego w programie MsExcel 2016.

Model zakłada stały efekt zdrowotny i jakość życia w czasie, zarówno w ramieniu MIR, jak i w ramieniu braku leczenia przyczynowego.

Model operuje na średnich wartościach kosztów ponoszonych w kolejnych cyklach modelu, dla obu porównywanych terapii. Za kolejne stany modelu przyjęto kolejne jego cykle o długości jednego miesiąca. Prawdopodobieństwo przejścia do kolejnego cyklu wiąże się z prawdopodobieństwem dyskontynuacji terapii, co oznacza, że przy każdym przejściu pacjent może przerwać terapię MIR z prawdopodobieństwem równym odsetkowi dyskontynuacji.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rycina poniżej.



Ryc. 1: Struktura modelu wnioskodawcy

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

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ* rozliczenie zużycia środków absorpcyjnych wykonuje się w ujęciu miesięcznym. W związku z tym w modelu przyjęto długość cyklu równą 1 miesiąc.

W ramach modelowania nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

Horyzont czasowy analizy

Analiza podstawowa:

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wyniki skuteczności klinicznej pochodzą z badania *Khullar 2013b*, włączonego do przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawcy, z 12-tyg. okresem obserwacji.

Efekte zdrowotne mierzono za pomocą liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę i liczby mikcji na dobę. W analizie wykorzystano sumę liczby epizodów nietrzymania moczu oraz mikcji na dobę jako łączną liczbę symptomów.

Na podstawie publikacji *Chapple 2013a* (wyniki dla 1 roku obserwacji), założono uzyskanie natychmiastowego i stałego w czasie efektu zdrowotnego wśród osób otrzymujących MIR.

Uwzględnione koszty

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

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

Tabela 42. Wybrane parametry kosztowe modelu wnioskodawcy przyjęte w analizie podstawowej

Parametr	Wartość		Źródło	
Miesięczny średni ważony* koszt MIR bez RSS (z RSS)	Perspektywa NFZ: [redacted]		<ul style="list-style-type: none"> dokumenty refundacyjne obliczenia wnioskodawcy [redacted] 	
Miesięczny koszt materiałów absorpcyjnych	Perspektywa NFZ	MIR	35,34 zł	<ul style="list-style-type: none"> Rozporządzenie MZ obliczenia wnioskodawcy
		Brak leczenia przyczynowego	45,56 zł	
	Perspektywa wspólna	MIR	98,32 zł	
		Brak leczenia przyczynowego	126,77 zł	

*ważony odsetkami pacjentów stosujących MIR w dawce 50 mg/dobę ([redacted] osób) i MIR w dawce 25 mg/dobę ([redacted] osób).

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej pochodzą [redacted]

Dyskontowanie

W ramach analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej bez RSS (z RSS)

Parametr	MIR	Brak leczenia przyczynowego
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

Parametr	MIR	Brak leczenia przyczynowego
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

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

Według modelu wnioskodawcy, w analizowanym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii MIR z odstępniem od leczenia przyczynowego w wariancie bez uwzględnienia RSS wynosi [redacted], z kolei z uwzględnieniem RSS wynosi [redacted].

Według modelu wnioskodawcy z perspektywy wspólnej, w analizowanym horyzoncie czasowym, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii MIR z odstępniem od leczenia przyczynowego, w wariancie bez uwzględnienia RSS wynosi [redacted], z kolei z uwzględnieniem RSS wynosi [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie MIR w miejsce braku leczenia przyczynowego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania MIR vs brak leczenia przyczynowego znajduje się poniżej progu opłacalności¹ o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

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

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto obu prezentacji wnioskowanego leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ: [redacted], zaś z perspektywy wspólnej wynosi: [redacted].

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jedno- i wielokierunkowe analizy wrażliwości dla testowania wyników analizy uzyskanych przy zmianie wybranych parametrów.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wykonano analizę wartości skrajnych - testowano wpływ na wynik analizy przyjęcia przez następujące parametry wartości minimalnych (min), maksymalnych (max) lub alternatywnych:

[redacted]

¹ 134 514 zł/QALY

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonych jednokierunkowych analiz wrażliwości wartości skrajnych, dla parametrów charakteryzujących się największym (tj. ±30%) wpływem na wartość ICUR względem analizy podstawowej prezentuje tabela poniżej.

Tabela 44. Wyniki jednokierunkowych analiz wartości skrajnych bez RSS (z RSS)

Parametr	ICUR [zł/QALY]	Wartość progowa CZN* [zł]
Perspektywa NFZ		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Perspektywa wspólna		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*wartość progowa ceny zbytu netto obu prezentacji wnioskowanego leku – dot. obu prezentacji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji

W większości zaprezentowanych scenariuszy nie dochodziło do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej wnioskodawcy – oszacowane wartości współczynników ICUR dla porównania MIR vs brak leczenia przyczynowego znajdowały się poniżej progu opłacalności (134 514 zł/QALY). Jedynie w perspektywie wspólnej w scenariuszu bez uwzględnienia RSS [Redacted]

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wykonano analizę scenariuszy, w której testowano wpływ na wynik przyjęcia alternatywnych wartości następujących parametrów:

Wyniki przeprowadzonych jednokierunkowych analiz scenariuszy, dla parametrów charakteryzujących się największym (tj. $\pm 30\%$) wpływem na wartość ICUR względem analizy podstawowej prezentuje tabela poniżej.

Tabela 45. Wyniki jednokierunkowych analiz scenariuszy bez RSS (z RSS)

Parametr	Perspektywa	ICUR [zł/QALY]	Wartość progowa CZN* [zł]
[redacted]	NFZ	[redacted]	[redacted]
	wspólna	[redacted]	[redacted]
[redacted]	NFZ	[redacted]	[redacted]
	wspólna	[redacted]	[redacted]
[redacted]	NFZ	[redacted]	[redacted]
	wspólna	[redacted]	[redacted]
[redacted]	NFZ	[redacted]	[redacted]
	wspólna	[redacted]	[redacted]

*wartość progowa ceny zbytu netto obu prezentacji wnioskowanego leku – dot. obu prezentacji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji

W żadnym z zaprezentowanych scenariuszy nie dochodziło do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej wnioskodawcy – oszacowane wartości współczynników ICUR dla porównania MIR vs brak leczenia przyczynowego znajdowały się poniżej progu opłacalności (134 514 zł/QALY).

Wnioskodawca przeprowadził także wielokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględniono alternatywne wartości parametrów, które miały największy wpływ na wynik analizy podstawowej, [redacted]

Wykazano, że zastosowanie MIR charakteryzuje się wyższym kosztem i wyższym efektem zdrowotnym. [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Bez uwag.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jedno- i wielokierunkowe analizy wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybrane ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- „Włączone do *Analizy klinicznej* badanie *Chapple 2013a*, raportuje wyniki zdrowotne (liczbę epizodów nietrzymania moczu na dobę) pacjentów leczonych mirabegronem po roku terapii. Zauważono że efekt zdrowotny pokazany w tych badaniach uzyskuje się od początku leczenia i jest on stały. W związku z powyższym również w niniejszej analizie założono natychmiastowy i stały efekt zdrowotny, a co za tym idzie stałą wartość jakości życia”,

[Redacted text block]

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wybranej przez wnioskodawcę długości horyzontu czasowego, techniki analitycznej, komparatorów oraz struktury modelu.

Dane uwzględnione w modelu w opinii analityków zostały dobrze uzasadnione. Wnioskodawca przeprowadził szereg scenariuszów analiz wrażliwości do testowania wpływu na wynik analizy przyjęcia alternatywnych założeń, stąd w opinii analityków Agencji nie pominięto w modelowaniu innych danych, które mogłyby wpłynąć na istotnie na wynik analiz.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nieprzekazanie danych niepublikowanych () skutkowało niemożnością ich weryfikacji, a co za tym idzie – niemożnością weryfikacji zasadności wyboru wybranych parametrów modelu. Uwaga ta dotyczy też analizy wpływu na budżet, gdyż przekazano jeden wspólny model farmakoekonomiczny (jeden plik MsExcel) dla obu analiz. W związku z powyższym należy zachować ostrożność wnioskowania.

Ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza kosztów-użyteczności) wszystkie ograniczenia jakości badań oraz ograniczenia analizy klinicznej są jednocześnie ograniczeniami analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Dane przedstawione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził:

- walidację wewnętrzną modelu - sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu. W ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie parametrycznych krzywych dyskontynuacji do surowych danych Kaplana-Meyera,
- walidację zewnętrzną - dokonano oceny zgodności sposobu modelowania zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań oraz zweryfikowano zgodność założenia o odsetku chorych korzystających z terapii lekiem Betmiga w obniżonej dawce 25 mg z dostępnymi danymi literaturowymi,
- walidację konwergencji - wyszukiwano innych analiz ekonomicznych zawierających modele związane ze stosowaniem mirabegronu w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego w celu porównania z modelem opisanym w niniejszej analizie ekonomicznej. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej analizy, dla której możliwe byłoby wykonanie porównania,

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Agencja przeprowadziła weryfikację zgodności wartości wejściowych w modelu wnioskodawcy z wartościami zawartymi w opisie papierowej wersji analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Ponadto sprawdzono, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami. Ze względu na niewystarczający, w opinii analityków Agencji, opis metodyki obliczeń czasu dyskontynuacji terapii MIR analitycy nie dokonali sprawdzenia poprawności obliczeniowej, stąd należy zachować ostrożność wnioskowania.

Sprawdzono także, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wg wnioskodawcy było „określenie opłacalności stosowania w Polsce mirabegronu (Betmiga) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej *lek dostępny w aptece na receptę*.” W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji oraz analizę kosztów-użyteczności, z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, [REDAKTOWANE] horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono bezpośrednie różniące koszty medyczne tj. koszty produktu leczniczego Betmiga i koszt środków absorpcyjnych. Nie uwzględniano kosztów nieróżniących i kosztów pośrednich (kosztów utraconej produktywności). Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym [REDAKTOWANE] horyzoncie czasowym, leczenie mirabegronem osób dorosłych w II linii farmakologicznego leczenia OAB pozwala uzyskać lepszy efekt zdrowotny w porównaniu do braku leczenia przyczynowego (inkrementalną wartość QALY oszacowano na [REDAKTOWANE]).

Według modelu wnioskodawcy, w analizowanym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii MIR z odstępniem od leczenia przyczynowego w wariacie bez uwzględnienia RSS wynosi [REDAKTOWANE], z kolei z uwzględnieniem RSS [REDAKTOWANE]. Według modelu wnioskodawcy z perspektywy wspólnej, w analizowanym horyzoncie czasowym, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii MIR z odstępniem od leczenia przyczynowego, w wariacie bez uwzględnienia RSS wynosi [REDAKTOWANE] z kolei z uwzględnieniem RSS wynosi [REDAKTOWANE]. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie MIR w miejsce braku leczenia przyczynowego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania MIR vs brak leczenia przyczynowego znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

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

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto obu prezentacji wnioskowanego leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ: [REDAKTOWANE] zaś z perspektywy wspólnej wynosi: [REDAKTOWANE]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca przeprowadził jedno- i wielokierunkowe analizy wrażliwości dla testowania wyników analizy uzyskanych przy zmianie wybranych parametrów. W większości zaprezentowanych scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości nie dochodziło do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej wnioskodawcy – oszacowane wartości współczynników ICUR dla porównania MIR vs brak leczenia przyczynowego znajdowały się poniżej progu opłacalności (134 514 zł/QALY). Jedynie w perspektywie wspólnej w scenariuszu bez uwzględnienia RSS [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE] W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wykonano analizę scenariuszy - w żadnym z zaprezentowanych scenariuszy nie dochodziło do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej wnioskodawcy – oszacowane wartości współczynników ICUR dla porównania MIR vs brak leczenia przyczynowego znajdowały się poniżej progu opłacalności (134 514 zł/QALY).

Wnioskodawca przeprowadził także wielokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględniono alternatywne wartości parametrów, które miały największy wpływ na wynik analizy podstawowej [REDAKTOWANE].

Wykazano, że zastosowanie MIR charakteryzuje się wyższym kosztem i wyższym efektem zdrowotnym. [REDAKTOWANE].

Nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, stąd nie jest możliwe dokonanie porównania uzyskanych wyników z wynikami i założeniami innych analiz ekonomicznych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy wg wnioskodawcy

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

Horyzont czasowy analizy

Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy (lata 2019-2020), uzasadniając to następująco: „

Perspektywa

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

Porównywalne scenariusze:

- istniejący: przedstawiający sytuację obecną, w której wnioskowana technologia nie jest refundowana w ocenianym wskazaniu,
- nowy: technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności „lek dostępny w aptece na receptę”.

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”, w tym dotyczące:

- kategorii odpłatności: odpłatność 30% (komentarz analityków Agencji: *rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji*),
- kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku: oddzielna grupa limitowa (komentarz analityków Agencji: *rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji*),
- podstawa limitu: prezentacja leku Betmiga 50 mg, 30 tabl. (komentarz analityków Agencji: *rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji*),
- struktury i zmian w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu, w szczególności przejmowania udziałów w rynku przez wnioskowany lek w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku: założono, na podstawie uzyskanych opinii ekspertów, że MIR przejmie [redacted] rynku w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji,
- populacja docelowa: szacunki wielkości populacji docelowej zostały oparte o [redacted]

Uwagi analityków Agencji do sposobów oszacowania populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 6.3. *Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy*),

- wnioskodawca przedstawił wyniki analizy podstawowej BIA w 3 wariantach, w zależności od

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości, w których uwzględniono zmianę wybranych parametrów modelu, takich jak:

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wielkość populacji

Podstawą obliczeń były dane i prognozy dotyczące

Uwagi analityków do sposobów szacowania wielkości populacji przedstawiono w rozdz. 6.3. *Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.*

Uwzględnione koszty

Uwzględniono bezpośrednie różniące koszty medyczne tj. koszty produktu leczniczego Betmiga i koszt środków absorpcyjnych

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań populacyjnych wnioskodawcy. Wielkość populacji ze wskazaniem określonym we wniosku oraz wielkość populacji stosująca MIR w scenariuszu nowym zostały przedstawione w 3 wariantach, oszacowanych w zależności od założonej przez wnioskodawcę. W opinii analityków najbardziej wiarygodny jest wariant maksymalny.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Z uwagi na nieprzedstawienie żadnych danych uwierzytelniających założenie wnioskodawcy w wariantcie prawdopodobnym i minimalnym, analitycy Agencji uznali, że to wariant maksymalny analizy podstawowej BIA wnioskodawcy jest wariantem najbardziej realnym i poniżej przedstawili jego wyniki. Oszacowania w wariantach minimalnym i prawdopodobnym (wg wnioskodawcy) zostały przedstawione w ramach analizy wrażliwości.

Poniżej przedstawiono oszacowania wnioskodawcy dotyczące kosztów w scenariuszu istniejącym i nowym (z wyszczególnieniem kosztów refundacji wnioskowanego leku) oraz kosztów inkrementalnych, oszacowanych w wariantcie maksymalnym w perspektywie płatnika i wspólnej. Szczegółowe wyniki odnośnie do wyników analizy wpływu na budżet w perspektywie pacjenta zostały przedstawione w BIA na str. 43-44.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w wariancie maksymalnym

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS)		Perspektywa wspólna bez RSS (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie [redacted] w I roku analizy i [redacted] w II roku analizy.

W perspektywie wspólnej wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta wyniesie [redacted] w I roku analizy i [redacted] w II roku analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz pod tabelą
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wybrał 2-letni horyzont czasowy, ze względu na to, [redacted] Biorąc jednak pod uwagę Wytoczne Agencji i zapisy ustawy o

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		refundacji, zgodnie z którymi pierwsza decyzja refundacyjna jest wydawana na okres 2 lat, wybór takiego horyzontu czasowego można uznać za zasadny.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia odnośnie do przejmowania rynku przez MIR zostały oparte na danych pozyskanych od ekspertów w ramach prac nad analizami do uprzednio złożonego wniosku refundacyjnego dot. produktu Betmiga.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Komentarz pod tabelą
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Deklarowana we wniosku refundacyjnym roczna wielkość jest niespójna z danymi przedstawionymi w modelu i nie wystarcza na pokrycie szacowanego zapotrzebowania nawet w wariacie minimalnym BIA. [redacted] [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz komentarz analityków Agencji: rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy podstawowej BIA w 3 wariantach, w zależności [redacted] [redacted] Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości, w których uwzględniono zmianę wybranych parametrów modelu, takich jak: [redacted] [redacted] Wnioskodawca zakłada, że „ [redacted] [redacted] W opinii analityków Agencji założenie to powinno zostać przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

Założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek

Populacja obejmująca wszystkich chorych u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

W opinii analityków Agencji założenia, na podstawie których szacowano wielkość populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, są dyskusyjne.

Nieprzekazanie [redacted] skutkowało niemożnością ich weryfikacji, a co za tym idzie – niemożnością weryfikacji zasadności wyboru wybranych parametrów modelu.

[redacted]

Według danych przekazanych przez NFZ liczba niepowtarzających się pacjentów, którzy przyjmowali refundowaną solifenacynę wyniosła w 2017 r. (dane za 2018 r. są niepełne) 104 tys. osób. Dane NFZ nie uwzględniają części populacji, która wykupuje solifenacynę na własny koszt.

Tabela 50. Liczba niepowtarzających się* pacjentów, którzy przyjmowali refundowane preparaty solifenacyny

Rok	2015	2016\$	2017	2018^
Łączna liczba osób	25 717	59 115	104 271	78 533
w tym Vesicare 5 mg	4 268	9 559	19 515	14 480
w tym Vesicare 10 mg	21 449	49 556	84 756	64 053

* Uznano, że „COUNT_DISTINCT_of_pacjent_nr” w danych przekazanych przez NFZ oznacza liczbę niepowtarzających się pacjentów

\$ W połowie 2016 r. zniesiono warunek wykonywania badania urodynamicznego dla otrzymania refundowanej solifenacyny, stąd dane te obejmują część pacjentów, którzy mieli wykonane badanie i część pacjentów, którzy nie mieli tego badania

^Dane za (prawdopodobnie) 7 mies. 2018 r. (brak precyzyjnego dookreślenia w piśmie NFZ)

Podsumowując ww. rozważania, szacunki populacji obejmującej wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana (wskazanie zgodne z ChPL Betmiga – tj. bez względu na linię leczenia OAB) są w opinii analityków Agencji obarczone wieloma niepewnościami i należy zachować ostrożność wnioskowania. Analitycy podkreślają jednak, że ww. szacunki dotyczą wskazania zarejestrowanego, a nie wnioskowanego (II linia leczenia OAB).

Populacja docelowa (II linia leczenia objawów OAB)

W opinii analityków Agencji założenia, na podstawie których szacowano wielkość populacji docelowej są dyskusyjne.

Nieprzekazanie [redacted] skutkowało niemożnością ich weryfikacji, a co za tym idzie – niemożnością weryfikacji zasadności wyboru wybranych parametrów modelu.

Wnioskowane wskazanie obejmuje II linię leczenia, po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi, bez wskazania konkretnych nazw substancji czynnych leków antymuskarynowych. Oznacza to, że chory musi otrzymać przynajmniej 2 leki antymuskarynowe, aby następnie móc otrzymać refundowany mirabegron.

Odnalezione wytyczne kliniczne, wśród leków antymuskarynowych możliwych do zastosowania w leczeniu objawów OAB wymieniają: solifenacynę, tolterodynę, darifenacynę, fezoterodynę, oksybutyninę, propiwerinę oraz tropsium. Ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu (bez dodatkowych warunków, takich jak np. obecność stwardnienia rozsianego) refundowane są aktualnie solifenacyna i tolterodyna, nie mniej jednak nie wyklucza to możliwości zastosowania innych niż solifenacyna i tolterodyna leków antymuskarynowych przed mirabegronem. Szacowanie populacji jedynie przy założeniu możliwości stosowania solifenacyny i tolterodiny jest obarczone ryzykiem pominięcia pacjentów stosujących inne leki antymuskarynowe pełnopłatnie.

Wnioskodawca zakłada, że do stosowania refundowanego MIR kwalifikować się będą pacjenci, [redacted]

Liczbę pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne wg danych przekazanych przez NFZ przedstawia tabela poniżej.

Tabela 51. Liczba niepowtarzających się* pacjentów, którzy przyjmowali refundowane preparaty solifenacyny i tolterodyny

Rok	2015	2016\$	2017	2018^
Solifenacyna	25 717	59 115	104 271	78 533
Tolterodyna	64 628	65 497	62 555	41 398
Łącznie	90 345	124 612	166 826	119 931

* Uznano, że „COUNT_DISTINCT_of_pacjent_nr” w danych przekazanych przez NFZ oznacza liczbę niepowtarzających się pacjentów

\$ W połowie 2016 r. zniesiono warunek wykonywania badania urodynamicznego dla otrzymania refundowanej solifenacyny, stąd dane te obejmują część pacjentów, którzy mieli wykonane badanie i część pacjentów, którzy nie mieli tego badania

^Dane za (prawdopodobnie) 7 mies. 2018 r. (brak precyzyjnego dookreślenia w piśmie NFZ)

Wnioskodawca szacując liczebność populacji na podstawie

[Redacted text block]

Populację, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ([Redacted]) -

[Redacted text block]

Ostatecznie, według wnioskodawcy wielkość populacji, która będzie leczona wnioskowaną technologią wyniesie:

- I rok refundacji – [REDACTED]

- II rok refundacji: [REDACTED]

Dla porównania, wg danych przekazanych przez NFZ liczba osób, którzy mieli refundowaną SOL i później TOL lub też TOL a następnie po niej SOL wynosiła:

- w 2015 r.: 16 149 os.;

- w 2016 r.: 23 105 os.;

- w 2017 r.: 25 937 os.;

- w 2018 r. (dane za 7 mies.): 17 601 os.

Podsumowując, w opinii analityków Agencji, oszacowania populacyjne powinny wyglądać jak w tabeli poniżej (korekta dawkowania TOL i SOL oraz założenie, [REDACTED])

Tabela 52. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji wg wnioskodawcy	Oszacowanie rocznej liczebności populacji wg analityków Agencji	Komentarz analityków
Populacja docelowa, wskazana we wniosku (na podst. [REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana (2018 r.)	[REDACTED]	[REDACTED]	Bez wskazania linii leczenia OAB (oszacowanie ma charakter maksymalny). Odrzucono założenie [REDACTED]
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	[REDACTED]	[REDACTED]	Odrzucono założenie wnioskodawcy, [REDACTED]
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	[REDACTED]	[REDACTED]	Odrzucono założenie wnioskodawcy, [REDACTED]

Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?

Aktualna sprzedaż: aktualnie lek Betmiga nie jest finansowany ze środków publicznych i NFZ nie dysponuje danymi dotyczącymi liczebności populacji, w której lek jest aktualnie stosowany ani danymi dotyczącymi liczby wykupionych opakowań leku. Twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej sprzedaży MIR pochodzą od wnioskodawcy ([REDACTED] – dot. stosowania MIR bez dookreślenia ze względu na linię leczenia OAB). Nieprzekazanie danych [REDACTED] skutkowało niemożnością ich weryfikacji. Wątpliwości analityków budzi założenie wnioskodawcy, [REDACTED]

Przyszła sprzedaż: liczebność populacji docelowej szacowana jest na podstawie [redacted]. NFZ przekazał dane odnoszące się do liczby pacjentów, którzy przyjmowali refundowane preparaty TOL (i SOL), jednak rynek leków wykupowanych pełnopłatnie nie może być swobodnie odnoszony do rynku leków wykupowanych z refundacją. Ponadto należy zauważyć, że w Polsce są dostępne pełnopłatnie inne, niż SOL i TOL, leki antymuskarynowe, możliwe do zastosowania w leczeniu OAB, co zostało pominięte w analizie wpływu na budżet.

Przekazane przez NFZ dane dotyczyły też liczby osób, które miały refundowaną SOL i później TOL lub też TOL a następnie po niej SOL i wynosiła ona:

- w 2015 r.: 16 149 os;
- w 2016 r.: 23 105 os.;
- w 2017 r.: 25 937 os.;
- w 2018 r. (dane za 7 mies.): 17 601 os.

Oznacza to, że teoretycznie ponad 25 tys. osób (czyli wszyscy leczeni refundowanymi 2 lekami antymuskarynowymi) kwalifikowałoby się do terapii MIR, przy mało prawdopodobnym założeniu przejścia 100% rynku już w I roku refundacji, przy czym nie są tu ujęci pacjenci, którzy po refundowanej terapii SOL wykupowali pełnopłatnie TOL (NFZ nie ma takich danych) i kwalifikują się do refundowanej terapii MIR. Oznacza to, że ww. liczebność populacji stosującej oba leki (i przez to sprzedaż MIR) może być wyższa.

Wariant maksymalny oszacowań wnioskodawcy wynosi [redacted] (wielkość populacji leczona wnioskowaną technologią) i w opinii analityków Agencji jest bardziej prawdopodobny niż inne warianty przedstawione w BIA.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Dane przedstawione w modelu i w BIA wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku.

Agencja przeprowadziła weryfikację zgodności wartości wejściowych w modelu wnioskodawcy z wartościami zawartymi w opisie papierowej wersji BIA wnioskodawcy.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Analitycy Agencji nie mieli możliwości weryfikacji danych [redacted] co stanowi o konieczności zachowania ostrożności wnioskowania.

Analitycy mają wątpliwości do wybranych założeń wnioskodawcy, które omówiono w rozdziale powyżej.

Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do założeń wnioskodawcy odnośnie do poziomu odpłatności, utworzenia odrębnej grupy limitowej czy wyznaczenia podstawy limitu (komentarz analityków Agencji: *rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji*).

Brzmienie zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka w dokumentach refundacyjnych jest inne [redacted]

W opinii analityków zaproponowany RSS [redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono wybrane scenariusze analiz wrażliwości w wariantcie maksymalnym, które charakteryzowały się największym wpływem na koszty inkrementalne względem wyników przedstawionych w analizie podstawowej BIA wnioskodawcy – w wariantcie maksymalnym (taki został uznany przez analityków Agencji za najbardziej prawdopodobny).

Dodatkowo, przedstawiono też wyniki zaprezentowane przez wnioskodawcę w ramach analizy podstawowej w wariantcie minimalnym i prawdopodobnym, które zostały przez analityków Agencji uznane za warianty analiz wrażliwości.

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w oszacowaniach wnioskodawcy

Scenariusz analizy		Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS)		Perspektywa wspólna bez RSS (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Podstawowa w wariancie maksymalnym					
Podstawowa w wariancie prawdopodobnym					
Podstawowa w wariancie minimalnym					
Analiza wrażliwości w wariancie maksymalnym					

Największy wzrost wydatków z obu perspektyw, zarówno w wersji bez RSS jak i z RSS, względem wyników przedstawionych w podstawowej wersji analizy wpływu na budżet w wariancie maksymalnym obserwowano w scenariuszu (także w wariancie maksymalnym) zakładającym maksymalny czas leczenia MIR

Wydatki z perspektywy płatnika wzrosną względem analizy podstawowej z w zależności od roku analizy, zaś z perspektywy wspólnej wzrosną z w zależności od roku analizy.

Największy spadek wydatków z obu perspektyw, zarówno w wersji bez RSS jak i z RSS, względem wyników przedstawionych w podstawowej wersji analizy wpływu na budżet w wariancie maksymalnym obserwowano w scenariuszu (także w wariancie maksymalnym) zakładającym

Wydatki z perspektywy płatnika zmniejszą się względem analizy podstawowej z w zależności od roku analizy, zaś z perspektywy wspólnej spadną z w zależności od roku analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na wątpliwości analityków Agencji odnośnie do niektórych założeń i parametrów modelu przeprowadzono obliczenia własne Agencji przy następujących założeniach:

Oszacowania Agencji powinny być traktowane jako scenariusze analizy wrażliwości (z zachowaniem ostrożności wnioskowania), jako że bazują na , które są obarczone niepewnością per se.

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne

Scenariusz analizy	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS)		Perspektywa wspólna bez RSS (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Podstawowa w wariancie maksymalnym	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dodatkowo wykonano obliczenia, w których założono włączenie wnioskowanego leku do wspólnej grupy limitowej nr 75.2, *Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna*, w której podstawę limitu wyznacza lek Urimper (EAN: 5909991008680).

Należy zauważyć, że ze względu na wnioskowane wskazanie lek Betmiga nie spełnia kryterium kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej, stąd poniższe oszacowania mają charakter rozważań teoretycznych.

Przy teoretycznym założeniu dot. włączenia wnioskowanych prezentacji leku do wspólnej grupy limitowej nr 75.2, *Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna*, w wariancie maksymalnym, wpływ na budżet z perspektywy płatnika i wspólnej będzie niższy i wyniesie z perspektywy płatnika w kolejnych latach [redacted] zaś z perspektywy wspólnej [redacted]

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w wariancie maksymalnym

Scenariusz analizy	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS)		Perspektywa wspólna bez RSS (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Podstawowa w wariancie maksymalnym	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włączenie leku Betmiga do istniejącej grupy limitowej nr 75.2, wariant maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy podstawowej w wariancie maksymalnym wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami w budżecie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości [redacted] w pierwszym roku refundacji i [redacted] w drugim roku refundacji. W perspektywie wspólnej objęcie refundacją wiązać się będzie z dodatkowymi kosztami podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta w wysokości [redacted] w pierwszym roku refundacji i [redacted] w drugim roku refundacji.

Ze względu na dyskusyjność założeń wnioskodawcy, na których oparto oszacowania populacji, Agencja przeprowadziła obliczenia własne (które jednak powinny być traktowane jako scenariusze analizy wrażliwości, z zachowaniem ostrożności wnioskowania, jako że bazują na [redacted], które są obarczone niepewnością *per se*), z których wynika, że [redacted]

Przy teoretycznym założeniu dot. włączenia wnioskowanych prezentacji leku do wspólnej grupy limitowej nr 75.2, *Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna*, w wariancie maksymalnym, wpływ na budżet z perspektywy płatnika i wspólnej będzie niższy i wyniesie z perspektywy płatnika w kolejnych latach [redacted] zaś z perspektywy wspólnej [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W opinii analityków Agencji, w analizie racjonalizacyjnej nie przedstawiono realnych rozwiązań dotyczących refundacji leków, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet w horyzoncie analizy wpływu na budżet (lata 2019-2020). W opinii analityków Agencji przedłożona analiza racjonalizacyjna nie spełnia wymagań, o których mowa w § 7. ust 1 Rozporządzenia MZ ws. wymagań minimalnych, w związku z czym odstąpiono od jej weryfikacji.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Betmiga (mirabegron), stosowanego we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.10.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Betmiga, Myrbetriq, Betanis oraz mirabegron. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji, w tym 3 pozytywne, 1 warunkowo pozytywną i 1 negatywną.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na:

- niewielką przewagą mirabegronu nad placebo w zakresie redukcji objawów związanych z pęcherzem nadreaktywnym, włączając w to częstość mikcji oraz nietrzymanie moczu (SMC),
- brak lepszej efektywności względem leków antymuskarynowych, ale inny profil działań niepożądanych (NICE_ref),
- mirabegron wykazuje wyższość względem placebo oraz podobieństwo do leków antycholinergicznym w poprawie objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego oraz zastosowanie mirabegronu jest droższe niż zastosowanie oksybutyniny o natychmiastowym uwalnianiu, ale tańsze od obecnie refundowanych leków antycholinergicznym stosowanych jako druga linia leczenia farmakologicznego zespołu pęcherza nadreaktywnego (CADTH).

W rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na niewystarczającą korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania mirabegronu, która nie pozwala na wpisanie go na listę leków refundowanych.

W warunkowej rekomendacji CADTH wskazuje się, że stosowanie mirabegronu rekomenduje się w przypadku nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi na zastosowaną terapię lekami antycholinergicznymi.

Tylko 2. spośród wszystkich zidentyfikowanych rekomendacji refundacyjnych dotyczyły stosowania mirabegronu w II. linii leczenia farmakologicznego (CADTH, NICE_ref). Pozostałe rekomendacje dotyczyły ogólnie zastosowania mirabegronu w leczeniu objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego bez wyszczególnienia linii leczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Betmiga

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS, 2017	Leczenie objawów takich jak parcia naglące, zwiększona częstość mikcji i / lub nietrzymania moczu spowodowane parciem nagłym, które mogących wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.	Rekomendacja negatywna (ponowna ocena wniosku z 2014 roku (Betmiga 25 i 50 mg, tabletki o przedłożonym uwalnianiu)): nie zaleca się wpisywania mirabegronu na listę leków finansowanych ze środków publicznych oraz na listę leków zarejestrowanych do stosowania w szpitalach. <u>Uzasadnienie:</u> niewystarczająca korzyść kliniczna do włączenia produktu leczniczego Betmiga na listę leków refundowanych. Wskazano, że skuteczność mirabegronu w porównaniu do placebo jest niska. Dodatkowo, wyniki ocenianego badania porównującego mirabegron z solifenacyną, nie pozwalają na wykazanie, że mirabegron nie jest gorszy niż solifenacyna w zakresie średniej liczby mikcji w ciągu dnia. Wskazano, że bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe produktu leczniczego Betmiga jest wciąż monitorowane.
HAS, 2014	Leczenie objawów takich jak parcia naglące, zwiększona częstość mikcji i / lub nietrzymania moczu spowodowane parciem nagłym, które mogących wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.	Rekomendacja pozytywna (Betmiga 25 i 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu): Rada Przejrzystości działająca przy HAS rekomenduje wpisanie mirabegronu na listę leków finansowanych ze środków publicznych oraz na listę leków zarejestrowanych do stosowania w szpitalach we wskazaniu i dawkowaniu określonych w ramach pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu (proponowany poziom refundacji: 15%). <u>Uwagi:</u> w rekomendacji wskazano, że Rada działająca przy HAS oceni wniosek raz jeszcze, kiedy będą dostępne dane dotyczące porównania mirabegronu z lekami antycholinergicznymi (podczas tworzenia dokumentu trwało badanie kliniczne przeprowadzane wśród pacjentów, u których stwierdzono brak skuteczności terapii lekiem antycholinergicznym, innym niż solifenacyna).
CADTH, 2014	Leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego z objawami takimi jak parcie naglące, nietrzymanie moczu spowodowane parciem nagłym oraz częstość mikcji.	Rekomendacja pozytywna warunkowa (Betmiga 25 i 50 mg). <u>Warunek:</u> nietolerancja lub niewystarczająca odpowiedź na zastosowaną terapię lekami antycholinergicznymi. Powinien znaleźć się na liście leków refundowanych na takich samych zasadach jak inne leki przeznaczone do stosowania po oksybutyninie. Mirabegron nie może być stosowany w połączeniu z inny lekiem stosowanym do leczenia zespołu pęcherza nadreaktywnego. <u>Uzasadnienie:</u> 9 RCT oraz metaanaliza sieciowa wykazały, że mirabegron wykazuje wyższość względem placebo oraz podobieństwo do leków antycholinergicznymi w poprawie objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego. Występowanie suchości jamy ustnej, klinicznie istotnego skutku ubocznego, było niższe w grupie stosującej mirabegron w porównaniu do grup, w których stosowano leki antycholinergiczne. Zastosowanie mirabegronu jest droższe niż zastosowanie oksybutyniny o natychmiastowym uwalnianiu, ale tańsze od obecnie refundowanych leków antycholinergicznymi stosowanych jako druga linia leczenia farmakologicznego zespołu pęcherza nadreaktywnego.
NICE_ref, 2013	Stosowanie mirabegronu w objawach pęcherza nadreaktywnego.	Rekomendacja pozytywna (Betmiga 25 i 50 mg). Dokument przygotowany metodą <i>technology appraisal</i> . Rekomenduje stosowanie mirabegronu w II. linii leczenia farmakologicznego (leku, który nie ma lepszej efektywności względem leków antymuskarynowych, natomiast ma inny profil działań niepożądanych), jako leczenia opcjonalnego, w przypadku gdy leki antymuskarynowe są przeciwwskazane, nie obserwuje się efektu klinicznego po ich zastosowaniu lub ich działania niepożądane są nieakceptowalne dla danego pacjenta. Rekomendowana jest dawka 50 mg, a w przypadkach niewydolności nerek lub wątroby – 25 mg.
SMC, 2013	Leczenie objawów takich jak parcie naglące, zwiększona częstość mikcji i / lub nietrzymanie moczu spowodowane parciem nagłym, mogących wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.	Rekomendacja pozytywna (Betmiga 25 i 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu). <u>Uzasadnienie:</u> stosowanie mirabegronu wiąże się z niewielką przewagą nad placebo w zakresie redukcji objawów związanych z pęcherzem nadreaktywnym, włączając w to częstość mikcji oraz nietrzymanie moczu. Wskazano, że technologie alternatywne są dostępne w niższej cenie.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach



Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Warunki finansowania		Instrumenty ryzyka		Inne informacje	
	Warunki finansowania	Warunki finansowania	Instrumenty ryzyka	Instrumenty ryzyka	Inne informacje	Inne informacje
Państwo 1						
Państwo 2						
Państwo 3						
Państwo 4						
Państwo 5						
Państwo 6						
Państwo 7						
Państwo 8						
Państwo 9						
Państwo 10						
Państwo 11						
Państwo 12						
Państwo 13						
Państwo 14						
Państwo 15						
Państwo 16						
Państwo 17						
Państwo 18						
Państwo 19						
Państwo 20						
Państwo 21						
Państwo 22						
Państwo 23						
Państwo 24						
Państwo 25						
Państwo 26						
Państwo 27						
Państwo 28						
Państwo 29						
Państwo 30						
Państwo 31						
Państwo 32						
Państwo 33						
Państwo 34						
Państwo 35						
Państwo 36						
Państwo 37						
Państwo 38						
Państwo 39						
Państwo 40						
Państwo 41						
Państwo 42						
Państwo 43						
Państwo 44						
Państwo 45						
Państwo 46						
Państwo 47						
Państwo 48						
Państwo 49						
Państwo 50						

Wyboldowaną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (+/-15% PKB) za 2018 r.

Źródło: <http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en> (ostatni dostęp: 31.10.2018 r.)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.09.2018 r. znak: PLR.4600.2684.2018.3.MB i PLR.4600.2682.2018.3.MR Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

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

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmowały następujące elementy: wnioskowana cena zbytu netto dla obu prezentacji: ██████████; wnioskowany poziom odpłatności: 30%; utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Nadreaktywność pęcherza to stan, w którym występują: częstomocz, parcia naglące i nietrzymanie moczu typu parcia naglącego. Częstość występowania pęcherza nadreaktywnego waha się od 10% do 26% u dorosłych mężczyzn i od 8% do 42% u dorosłych kobiet. Zgodnie z danymi przekazanymi Agencji przez NFZ, liczba osób, którzy mieli refundowaną solifenacynę i później tolterodynę (lub też odwrotnie) wyniosła (około): 16 tys. w 2015 roku, 23 tys. w 2016 roku, 26 tys. w 2017 roku oraz 18 tys. w 2018 roku (dane za 7 miesięcy 2018 r.). Choroba ta występuje częściej wraz z wiekiem i zwykle pojawia się razem z innymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że oprócz mirabegronu, w drugiej linii leczenia po, m.in. nieskutecznym leczeniu lekiem antymuskarynowym, można zastosować: inny lek antymuskarynowy, leczenie skojarzone (wytyczne europejskie), oksybutyninę (wytyczne kanadyjskie), leki antymuskarynowe (wytyczne amerykańskie). Wytyczne brytyjskie, jak i polskie, wskazują natomiast, że, m.in. po niepowodzeniu leczenia lekami antymuskarynowymi, rekomenduje się zastosowanie mirabegronu.

Aktualnie w Polsce, w zespole pęcherza nadreaktywnego, refundowane są dwa leki antymuskarynowe: solifenacyna i tolterodyna. Dodatkowo, u chorych ze stwardnieniem rozsianym, refundowana jest oksybutynina. Po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi obecnie nie są refundowane żadne produkty lecznicze.

W przekazanych opiniach eksperckich wskazano, że aktualnymi technologiami medycznymi stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są:

- desmopresyna – jednak tylko u osób młodszych w celu zmniejszenia nykturii oraz estrogenoterapia miejscowa – jednak tylko u kobiet po menopauzie z zanikową pochwą (prof. dr hab. med. Marek Sosnowski – I Klinika Urologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów, Łódź). Nie jest ona jednak refundowana ze środków publicznych,
- „brak jest alternatywnej technologii medycznej możliwej do zastosowania w populacji wnioskowanej. Aktualnie mirabegron nie jest finansowany ze środków publicznych. W przypadku objęcia refundacją mirabegron stałby się jedyną opcją II linii leczenia farmakologicznego” (prof. dr hab. n. med. Piotr L. Chłosta – Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego).

Biorąc pod uwagę polskie wytyczne kliniczne oraz aktualną sytuację w zakresie leków refundowanych i opinie ekspertów klinicznych, analitycy Agencji wybór wnioskodawcy placebo jako komparatora uznają za zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem przeglądu systematycznego wskazanym przez wnioskodawcę „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”.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 10 randomizowanych badań klinicznych porównujących mirabegron (MIR) z placebo (PLC), 1 badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym chory stosowali mirabegron w różnych dawkach lub tolterodynę (z badania wykorzystano jedynie wyniki dla mirabegronu) i 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej dotyczących stosowania mirabegronu.

W ramach wyszukiwania badań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował 20 przeglądów systematycznych z czego do analizy klinicznej włączył tylko te, które zostały opublikowane w latach 2017-2018.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MIR w dawce 25 mg, w porównaniu do PLC, w grupie pacjentów z niewydolnością wątroby oraz nerek (zgodnie z ChPL, dawka 25 mg zalecana jest u pacjentów z łagodnymi oraz umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stosujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek – tylko wśród tych, którzy nie stosują silnych inhibitorów CYP3A oraz u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby stosujących jednocześnie inhibitory CYP3A i u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby – tylko tych, którzy nie stosują silnych inhibitorów CYP3A).

Ocena skuteczności mirabegronu (MIR) względem placebo (PLC) została wykonana dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: SCORPIO (*Khullar 2013b*) oraz SYNERGY (*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 chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi.

Dodatkowo, w AKL wnioskodawcy przedstawiono również dane dotyczące skuteczności z badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (*Chen 2017, Krhut 2016 i Duckett 2016*).

Wyniki na podstawie randomizowanych badań klinicznych

W wytycznych klinicznych europejskich (*European Association of Urology* z 2015 roku) odnaleziono informację na temat kwestionariuszy możliwych do zastosowania w ocenie nietrzymania moczu. Oceniano je uwzględniając kryteria takie jak: walidacja (ang. *validity*), rzetelność (ang. *reliability*) oraz czułość na zmiany (ang. *responsiveness to change*). Kwestionariusze spełniające wszystkie 3 kryteria zostały zakwalifikowane do kategorii A, kwestionariusze spełniające 2 z 3 kryteriów zostały zakwalifikowane do kategorii B, natomiast te, które spełniają 1 z 3 kryteriów, zostały włączone do kategorii C. Spośród skal zastosowanych w badaniach przedstawionych w AKL wnioskodawcy, do kategorii A kwalifikują się: OAB-q, OABq-SF, ICIQ-FLUTS, PFDI oraz PGI-I, natomiast do kategorii B: PPIUS. Dla pozostałych kwestionariuszy, takich jak: TS-VAS, VAS-UB oraz GRA nie odnaleziono danych na temat ich walidacji.

Jakość życia:

Ocena za pomocą kwestionariusza dla osób z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. *overactive bladder questionnaire*, OAB-q) – wyniki dla jednej z dwóch podskal: ocena objawów przeszkadzających: wyniki badania SYNERGY wskazują, iż zastosowanie MIR w dawce 50 mg, przez okres 12 miesięcy, w porównaniu do PLC, istotnie statystycznie redukuje wynik w podskali kwestionariusza OAB-q dotyczącej oceny objawów przeszkadzających (MD=-6,3 [95%CI: -10,3; -2,3]). Komentarz analityków Agencji: ze względu na brak danych dotyczących wartości wyjściowych i końcowych osiągniętych w poszczególnych grupach pacjentów, czy też wskazania różnicy w wyniku jaka została osiągnięta w poszczególnych grupach, nie można ocenić czy zmiany osiągnięte w badanych grupach były istotne klinicznie.

Ocena w wizualnej skali analogowej dotyczącej oceny satysfakcji chorego z leczenia (ang. *treatment satisfaction-visual analog scale*, TS-VAS): wyniki badania SYNERGY wskazują na istotną statystycznie poprawę oceny satysfakcji chorego z leczenia ocenianej na podstawie skali TS-VAS w czasie 12 tygodni w grupie osób przyjmujących MIR w porównaniu do grupy przyjmującej PLC (MD=0,6 [95%CI: 0,2; 1,1]).

Komentarz analityków Agencji: nie zidentyfikowano danych dotyczących istotności klinicznej wyniku. Dla kwestionariusza TS-VAS nie odnaleziono danych na temat jego walidacji.

Epizody nietrzymania moczu w ciągu doby

Wyniki dotyczące liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni oceniono na podstawie badania SCORPIO. Przedstawiono również wynik skumulowany z 3 badań (ARIES, CAPRICORN i SCORPIO). W badaniu SCORPIO różnica średnich dla zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu ogółem wyniosła -0,48 [95% CI: -0,90; -0,06]. Wynik osiągnął istotność statystyczną i wskazał na przewagę MIR nad PLC. Komentarz analityków Agencji: nie wiadomo jaka zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby jest istotna klinicznie, jednak w opinii ekspertów klinicznych jest to każde zmniejszenie liczby tych epizodów (prof. dr hab. med. Marek Sosnowski, I Klinika Urologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów, Łódź), czy też 50% redukcja (prof. dr hab. n. med. Piotr L. Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego).

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. Różnica średnich wyniosła -0,57 [95% CI: -0,81; -0,33]. Wynik osiągnął istotność statystyczną i wskazał na przewagę MIR nad PLC.

Liczba mikcji w ciągu doby

W badaniu SCORPIO 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 (MD=-0,68 [95%CI: -1,12; -0,24]),
- średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych, którzy przerwali wcześniejsze leczenie lekami antymuskarynowymi z powodu niewystarczającej ich skuteczności (MD=-0,59 [95%CI: -1,14; -0,04]).

W grupie chorych, którzy zaniechali wcześniejszej terapii z powodu niskiej tolerancji leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami osób przyjmujących MIR w porównaniu do PLC. Komentarz analityków Agencji: nie wiadomo jaka zmiana liczby mikcji w ciągu doby jest istotna klinicznie.

W odniesieniu do częstości mikcji w ciągu doby, analizę przeprowadzono również na podstawie zbiorczych danych z badań ARIES, CAPRICORN i SCORPIO.

Na jej podstawie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść MIR, w porównaniu do PLC, w stosunku do średniej zmiany liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej przyjmujących leki antymuskarynowe (MD=-0,74 [95%CI: -1,01; -0,47]). Komentarz analityków Agencji: nie wiadomo jaka zmiana liczby mikcji w ciągu doby jest istotna klinicznie

Wyniki na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej

Jakość życia oceniana w skali OABq-SF / PPIUS / VAS-UB

W badaniu *Krhut 2016* po 12 tygodniach u kobiet we wszystkich grupach przyjmujących badaną interwencję – mirabegron w dawce 50 mg odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianej w ww.skalach w odniesieniu do wartości początkowych.

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.

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.

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, odnotowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w średniej liczbie mikcji w ciągu doby. Autorzy badania nie stwierdzili natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami kobiet z prawidłową m.c., nadwagą lub otyłością w populacji ogółem. Odnotowali jednak istotną statystycznie różnicę w zmianie liczby mikcji w ciągu doby w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi na terapię lekami antymuskarynowymi (grupa kobiet z prawidłową masą ciała osiągała istotnie statystycznie lepsze wyniki niż grupa kobiet z otyłością).

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.

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

Odpowiedź na leczenie

Ogólne wrażenie poprawy w ocenie chorego (ang. *patient global impression of improvement*, 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.

Ogólna ocena odpowiedzi (ang. *global response assessment*, GRA)

W badaniu *Chen 2017* po 12 tygodniach leczenia oceniono zależność powodzenia terapii mirabegronem od poprzedniej 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 poprzedniej terapii lekami antymuskarynowymi. Komentarz analityków: dla skali GRA nie odnaleziono danych na temat walidacji

Analiza bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa mirabegronu względem placebo została wykonana na podstawie 10 randomizowanych badań klinicznych: 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 (publikacje *Herschorn 2017*, *Robinson 2017*, *Weber 2018* i *White 2018*), SYMPHONY (publikacja *Abrams 2014*), *Yamaguchi 2014* (publikacje *Yamaguchi 2014* i *Raport STA 2013*) oraz *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 (≥ 65 lat oraz ≥ 75 lat).

Zgony: analiza wyników badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (MIR vs PLC) w zakresie częstości występowania zgonów w czasie 12 tygodni obserwacji.

Działania niepożądane ogółem: metaanaliza wyników badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (MIR vs PLC) w zakresie częstości występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni obserwacji). Istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (MIR vs PLC) nie wykazano również dla częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni (ocenianych w ramach przeprowadzonej metaanalizy oraz oddzielnie analizowanego badania Nitti 2013b) oraz dla częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych przez chorych ogółem (badanie Kuo 2015).

Poszczególne działania niepożądane: różnicę istotną statystycznie na niekorzyść MIR, w porównaniu do PLC, wykazano jedynie w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń serca ogółem. Różnice w częstości występowania pozostałych poszczególnych działań niepożądanych nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Zdarzenia niepożądane: nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami (MIR vs PLC) w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych o nasileniu ciężkim, umiarkowanym oraz łagodnym, jak również zdarzeń niepożądanych związanych z nadciśnieniem, zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni oraz zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez chorych .

Poszczególne zdarzenia niepożądane: w grupie MIR w porównaniu do PLC odnotowano istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zapalenie nosogardzieli (OR=1,63 [95%CI: 1,07; 2,47]). W grupie MIR w porównaniu do PLC odnotowano istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak blok przedsionkowo-komorowy I. stopnia (OR=0,50 [95%CI: 0,29; 0,87]).

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W publikacji Kato 2018 zostały opisane wyniki po 3-letnim okresie obserwacji. Metodyka oraz charakterystyka badania została opisana w AKL wnioskodawcy na stronie 254-256 (jako Kato 2017 – publikacja z tego samego badania opisująca wyniki po pierwszym roku obserwacji).

Spośród 1138 pacjentów, w 3-letnim okresie obserwacji, u 97 (8,52%) zaobserwowano zdarzenia niepożądane (zdefiniowane jako mogące mieć związek z zastosowanym leczeniem lub zdarzenie o nieznannej korelacji z zastosowanym leczeniem).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi były: zaparcia (19 pacjentów; 1,67%), wzrost objętości moczu zalegającego po mikcji (14 pacjentów; 1,23%) oraz dysuria (10 pacjentów; 0,88%). U 7 pacjentów wystąpiło 7 poważnych zdarzeń niepożądanych, wszyscy pacjenci byli w wieku 65 lat i więcej: rak odbytnicy, zapalenie gruczołu krokowego, osteoporoza, rak piersi, zatrzymanie moczu, rak pęcherzyka żółciowego oraz zapalenia naczyń związane z występowaniem przeciwciał skierowanych przeciwko cytoplazmie neutrofilów – ANCA. Jedynie zatrzymanie moczu zostało uznane jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również dane z okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa (ang. *periodic safety update report*, PSUR). [redacted]

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Betmiga (ChPL Betmiga) brak jest działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$), a działania niepożądane występujące często (od $\geq 1/10$ do $< 1/10$), to:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zakażenia układu moczowego,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci: ból głowy, zawroty głowy,
- zaburzenia serca w postaci: tachykardia,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: nudności, zaparcia, biegunka.

Wnioskodawca przedstawił też komunikaty dotyczące bezpieczeństwa, ze stron internetowych URPL, EMA oraz FDA.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wg wnioskodawcy było „określenie opłacalności stosowania w Polsce mirabegronu (Betmiga) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej *lek dostępny w aptece na receptę*.” W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji oraz analizę kosztów-użyteczności, z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, w [redacted] horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono bezpośrednie różniące koszty medyczne tj. koszty produktu leczniczego Betmiga i koszt środków absorpcyjnych. Nie uwzględniano kosztów nieróżniących i kosztów pośrednich (kosztów utraconej produktywności). Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym [redacted] horyzoncie czasowym, leczenie mirabegronem osób dorosłych w II linii farmakologicznego leczenia OAB pozwala uzyskać lepszy efekt zdrowotny w porównaniu do braku leczenia przyczynowego (inkrementalną wartość QALY oszacowano na [redacted]).

Według modelu wnioskodawcy, w analizowanym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii MIR z odstępieniem od leczenia przyczynowego w wariacie bez uwzględnienia RSS wynosi [redacted], z kolei z uwzględnieniem RSS wynosi [redacted]. Według modelu wnioskodawcy z perspektywy wspólnej, w analizowanym horyzoncie czasowym, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii MIR z odstępieniem od leczenia przyczynowego, w wariacie bez uwzględnienia RSS wynosi [redacted], z kolei z uwzględnieniem RSS wynosi [redacted]. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie MIR w miejsce braku leczenia przyczynowego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania MIR vs brak leczenia przyczynowego znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

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

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto obu prezentacji wnioskowanego leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ: [redacted], zaś z perspektywy wspólnej wynosi: [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca przeprowadził jedno- i wielokierunkowe analizy wrażliwości dla testowania wyników analizy uzyskanych przy zmianie wybranych parametrów. W większości zaprezentowanych scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości nie dochodziło do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej wnioskodawcy – oszacowane wartości współczynników ICUR dla porównania MIR vs brak leczenia

przyczynowego znajdowały się poniżej progu opłacalności (134 514 zł/QALY). Jedynie w perspektywie wspólnej w scenariuszu bez uwzględnienia RSS [REDACTED]

[REDACTED] dochodziło do zmiany wnioskowania. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wykonano analizę scenariuszy - w żadnym z zaprezentowanych scenariuszy nie dochodziło do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej wnioskodawcy – oszacowane wartości współczynników ICUR dla porównania MIR vs brak leczenia przyczynowego znajdowały się poniżej progu opłacalności (134 514 zł/QALY).

Wnioskodawca przeprowadził także wielokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględniono alternatywne wartości parametrów, które miały największy wpływ na wynik analizy podstawowej, [REDACTED]

Wykazano, że zastosowanie MIR charakteryzuje się wyższym kosztem i wyższym efektem zdrowotnym. [REDACTED]

Nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, stąd nie jest możliwe dokonanie porównania uzyskanych wyników z wynikami i założeniami innych analiz ekonomicznych.

Wnioskodawca nie przekazał Agencji [REDACTED]), co skutkowało niemożnością ich weryfikacji, a co za tym idzie – niemożnością weryfikacji zasadności wyboru wybranych parametrów modelu. Uwaga ta dotyczy też analizy wpływu na budżet, gdyż przekazano jeden wspólny model farmakoekonomiczny (jeden plik MsExcel) dla obu analiz. W związku z powyższym należy zachować ostrożność wnioskowania.

Ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza kosztów-użyteczności) wszystkie ograniczenia jakości badań oraz ograniczenia analizy klinicznej są jednocześnie ograniczeniami analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Betmiga (mirabegron, MIR) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi.” Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy (lata 2019-2020) i przedstawił wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego, wspólnej i dodatkowo – pacjenta. Podstawą obliczeń były [REDACTED]

Prognozy wielkości populacji obejmującej wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana (wskazanie zgodne z ChPL Betmiga – tj. bez względu na linię leczenia OAB) zostały oparte o [REDACTED]

Z uwagi na nieprzedstawienie żadnych danych uwierzytelniających założenie wnioskodawcy o [REDACTED] analitycy Agencji uznali, że to wariant maksymalny analizy podstawowej BIA wnioskodawcy [REDACTED] jest wariantem najbardziej realnym i poniżej przedstawili jego wyniki.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie [REDACTED] w I roku analizy i [REDACTED] w II roku analizy.

W perspektywie wspólnej wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta wyniesie [REDACTED] w I roku analizy i [REDACTED] w II roku analizy.

Wnioskodawca przedstawił też wyniki analiz wrażliwości. Największy wzrost wydatków z obu perspektyw, zarówno w wersji bez RSS jak i z RSS, względem wyników przedstawionych w podstawowej wersji analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym obserwowano w scenariuszu (także w wariantcie maksymalnym) zakładającym [REDACTED]

Wydatki z perspektywy płatnika wzrosną względem analizy podstawowej z [REDACTED] w zależności od roku analizy, zaś z perspektywy [REDACTED]

wspólnej wzrosną z [REDACTED]
[REDACTED] w zależności od roku analizy.

Największy spadek wydatków z obu perspektyw, zarówno w wersji bez RSS jak i z RSS, względem wyników przedstawionych w podstawowej wersji analizy wpływu na budżet w wariancie maksymalnym obserwowano w scenariuszu (także w wariancie maksymalnym) zakładającym [REDACTED]

Wydatki z perspektywy płatnika zmniejszą się względem analizy podstawowej z [REDACTED]
[REDACTED] w zależności od roku analizy, zaś z perspektywy wspólnej wzrosną z [REDACTED]
[REDACTED] w zależności od roku analizy.

Agencja uznała szereg założeń wnioskodawcy za dyskusyjne, w tym założenia, na podstawie których szacowano liczebności populacji chorych u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, liczebności populacji docelowej i liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Ze względu na dyskusyjność założeń wnioskodawcy, na których oparto oszacowania populacji, Agencja przeprowadziła obliczenia własne (które jednak powinny być traktowane jako scenariusze analizy wrażliwości, z zachowaniem ostrożności wnioskowania, jako że bazują na [REDACTED], które są obciążone niepewnością *per se*), z których wynika, że [REDACTED]

Przy teoretycznym założeniu dot. włączenia wnioskowanych prezentacji leku do wspólnej grupy limitowej nr 75.2, *Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna, w wariancie maksymalnym*, wpływ na budżet z perspektywy płatnika i wspólnej będzie niższy i wyniesie z perspektywy płatnika w kolejnych latach [REDACTED], zaś z perspektywy wspólnej [REDACTED]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji, w tym 3 pozytywne, 1 pozytywną warunkową i 1 negatywną.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na:

- niewielką przewagą mirabegronu nad placebo w zakresie redukcji objawów związanych z pęcherzem nadreaktywnym, włączając w to częstość mikcji oraz nietrzymanie moczu (SMC),
- brak lepszej efektywności względem leków antymuskarynowych, ale inny profil działań niepożądanych (NICE_ref),
- mirabegron wykazuje wyższość względem placebo oraz podobieństwo do leków antycholinergicznym w poprawie objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego oraz zastosowanie mirabegronu jest droższe niż zastosowanie oksybutyniny o natychmiastowym uwalnianiu, ale tańsze od obecnie refundowanych leków antycholinergicznym stosowanych jako druga linia leczenia farmakologicznego zespołu pęcherza nadreaktywnego (CADTH).

W rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na niewystarczającą korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania mirabegronu, która nie pozwala na wpisanie go na listę leków refundowanych.

W warunkowej rekomendacji CADTH wskazuje się, że stosowanie mirabegronu rekomenduje się w przypadku nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi na zastosowaną terapię lekami antycholinergicznymi.

Tylko 2. spośród wszystkich zidentyfikowanych rekomendacji refundacyjnych dotyczyły stosowania mirabegronu w II. linii leczenia farmakologicznego (CADTH, NICE_ref). Pozostałe rekomendacje dotyczyły ogólnie zastosowania mirabegronu w leczeniu objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego bez wyszczególnienia linii leczenia.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W analizie racjonalizacyjnej nie przedstawiono realnych rozwiązań dotyczących refundacji leków, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet (§ 7. ust 1 Rozporządzenia MZ ws. wymagań minimalnych).</p>	<p>NIE</p>	<p>W ocenie analityków Agencji zaproponowane rozwiązanie nie pozwala na realne uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet w jej horyzoncie czasowym.</p> <p>Zgodnie z założeniami wnioskodawcy lek Betmiga ma zostać objęty refundacją od 2019 r. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby do tego czasu zostały wdrożone rozwiązania zaproponowane przez wnioskodawcę w ramach analizy racjonalizacyjnej, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej wzrostowi kosztów w analizie wpływu na budżet.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- w jednej z publikacji opisującej wyniki badania SCORPIO (*Khullar 2013b*) przeprowadzono analizę *post hoc* w podgrupie pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi.

Analiza kliniczna:

- nie przeszukano rejestrów badań klinicznych takich jak *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*,
- nie przedstawiono zestawienia kluczowych wyników odnośnie wnioskowania o efektywności interwencji i wiarygodności danych.

Analiza ekonomiczna:

- niedostatecznie jasno opisano metody użyte do modelowania danych w obliczeniach czasu dyskontynuacji terapii MIR.

Analiza wpływu na budżet:

- dyskusyjna poprawność założeń i oszacowań populacji docelowej,
- nie przedstawiono wyników analiz dla różnych cen wnioskowanego leku.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne		
ARIES	Nitti 2013a	Nitti W. V., Auerbach S., Martin N. i in., Results of a Randomized Phase III Trial of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder, <i>The Journal of Urology</i> , Vol. 189, 1388-1395, April 2013
BELIEVE	Freeman 2017	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, <i>Current Medical Research And Opinion</i> , 2017, https://doi.org/10.1080/03007995.2017.141917
CAPRIC ORN	Herschorn 2013	Herschorn S., Barkin J., Castro-Diaz D., i in., A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder, <i>Urology</i> . 2013 Aug;82(2):313-20
Chen 2017		Chen T.F., Huang H.-C., Lin Y.H., i in., Preliminary experience and possible predictors of successful mirabegron treatment for overactive bladder, <i>Urological Science</i> . 28 (3) (pp 162-165), 2017
Chen 2018		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. <i>World J Urol</i> . 2018 Mar 19
DRAGON	Chapple 2013b	Chapple C.R., Dvorak V., Radziszewski P., i in., A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder, <i>Int Urogynecol J</i> . 2013 Sep;24(9):1447-58
Drake 2017		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, <i>BJU Int</i> . 2017 Nov;120(5):611-622
Ducket 2016		Ducket J., Balachandran A., Tolerability and persistence in a large, prospective case series of women presc bed mirabegron, <i>Int Urogynecol J</i> . DOI 10.1007/s00192-016-2945-4
Fest 2017		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 <i>Journal of Clinical Urology</i> . 10 (6) (pp 557-567), 2017. Date of Publication: 01 Nov 2017
Kato 2017		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, <i>Low Urin Tract Symptoms</i> . 2017 Aug 1
Kato 2018		Kato D., Tabuchi H., Uno S., Three-year safety, efficacy and persistence data following the daily use of mirabegron for overactive bladder in the clinical setting: A Japanese post-marketing surveillance study, <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i> . 2018;1-10
Kelleher 2018		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, <i>Eur Urol Oncol</i> (2018), https://doi.org/10.1016/j.euro.2018.03.020
Kosilov 2015		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. <i>Archives of Gerontology and Geriatrics</i> , 2015, 61: 212-216
Krhut 2016		Krhut J., Martan A., Zachoval R., i in., Impact of body mass index on treatment efficacy of mirabegron for overactive bladder in females, <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> . 2016 Jan ;196:64-8
Kuo 2015	Kuo 2015	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 β_3 -adrenoceptor Agonist, in Patients With Overactive Bladder in Asia, <i>Neurourology and Urodynamics</i> 2015, 34:685-692
Kuo 2015	Kuo 2015b	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, <i>Urological Science YR: 2015 VL: 26 NO: 1 PG: 41-8 XR</i>
Nitti 2013b		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, <i>Int J Clin Pract</i> , July 2013, 67, 7, 619-632. doi: 10.1111/ijcp.12194
Nitti 2014		Nitti V.W., Chapple C.R., Walters C., i in., Safety and tolerability of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron, for the treatment of overactive bladder: results of a prospective pooled analysis of three 12-week randomised Phase III trials and of a 1-year randomised Phase III trial, <i>Int J Clin Pract</i> , August 2014, 68, 8, 972-985. doi: 10.1111/jcp.12433
Nozawa 2016	Nozawa 2016	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, <i>Low Urin Tract Symptoms</i> . 2016 Nov 17
Nozawa 2016	Yoshida 2017	Yoshida M., Nozawa Y., Kato D., i in., Safety and Effectiveness of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder Aged ≥ 75 Years: Analysis of a Japanese Post-Marketing Study, <i>Low Urin Tract Symptoms</i> . 2017 Sep 12
Obloza 2017		Obloza A., Kirby J., Yates D., i in., Indirect treatment comparison (ITC) of medical therapies for an overactive bladder, <i>Neurourol Urodyn</i> . 2017 Sep;36(7):1824-1831
Pindoria 2015		Pindoria N., Malde S., i in., Persistence with mirabegron therapy for overactive bladder: A real life experience, <i>Neurourol Urodyn</i> . 2017 Feb;36(2):404-408
Raport STA		Edwards S., Karner Ch., Barton S. i in., Mirabegron for the treatment of symptoms associated with overactive bladder. <i>BMJ-TAG</i> , London, 2013.
Rosa 2018		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 <i>Opinion on Drug Safety</i> , DOI: 10.1080/14740338.2018.1453496

SCORPIO	Khullar 2013a	Khullar V., Amarenco G., Angulo J., i in., Efficacy and Tolerability of Mirabegron, a β_3 -Adrenoceptor Agonist, in Patients with Overactive Bladder: Results from a Randomised European–Australian Phase 3 Trial, <i>European Urology</i> 63 (2013) 283 – 295
SCORPIO	Khullar 2013b	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, <i>BMC Urol.</i> 2013 Sep 18;13:45
Sebastianelli 2018		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 <i>Int J Urol.</i> 2018 Mar;25(3):196-205
SYMPHONY	Abrams 2014	Abrams P., Kelleher C., Staskin D., i in., Combination Treatment with Mirabegron and Solifenacin in Patients with Overactive Bladder: Efficacy and Safety Results from a Randomised, Double-blind, Dose-ranging, Phase 2 Study (Symphony), <i>European Urology</i> 2014
SYNERGY	Herschorn 2017	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), <i>BJU Int.</i> 2017, Apr 18; 1-14
SYNERGY	Robinson 2017	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. <i>Neurourology and Urodynamics</i> 2017, 1-13 + supplement
SYNERGY	Weber 201	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, <i>Blood Pressure Monitoring</i> 2018, 23:153–163
SYNERGY	White 2018	White W.B., Chapple C., Gratzke C., i in., Cardiovascular Safety of the β_3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron and the Antimuscarinic Agent Solifenacin in the SYNERGY Trial, <i>J Clin Pharmacol.</i> 2018 Apr 12
TAURUS	Chapple 2013a	Chapple C.R., Kaplan B., Mitcheson D., i in., Randomized Double-blind, Active-controlled Phase 3 Study to Assess 12- Month Safety and Efficacy of Mirabegron, a β_3 -Adrenoceptor Agonist, in Overactive Bladder, <i>Eur Urol.</i> 2013 Feb;63(2):296-305
Wagg 2014		Wagg A., Cardozo L., Nitti V.W., i in., The efficacy and tolerability of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. <i>Age and Ageing.</i> 2014; 43:666-675
Yamaguchi 2014		Yamaguchi O., Marui E., Kakizaki H., i in., Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the β_3 -adrenoceptor agonist, mirabegron 50 mg once-daily, in Japanese patients with overactive bladder. <i>BJU Int</i> 2014; 113: 951–960
Yamaguchi 2015		Yamaguchi O., Marui E., Igawa Y., i in., Efficacy and Safety of the Selective β_3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study, <i>Low Urin Tract Symptoms.</i> 2015 May;7: 84-92
Yamaguchi 2015b		Yamaguchi O., Ikeda Y. i Ohkawa S., Phase III Study to Assess Long-Term (52-Week) Safety and Efficacy of Mirabegron, a β_3 -Adrenoceptor Agonist, in Japanese Patients with Overactive Bladder, <i>Low Urin Tract Symptoms.</i> 2015, DOI: 10.1111/luts.12107
Rekomendacje kliniczne i finansowe		
ACP		Nonsurgical Management of Urinary Incontinence in Women: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians American College of Physicians, <i>Clinical Guideline</i> , 16 september 2014
AUA / SUFU		Gormley E.A., Lightner D.J., Burgio K.L. i in., Diagnosis And Treatment Of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) In Adults: AUA/SUFU Guideline, AUA/SUFU Guideline, Copyright 2014 American Urological Association Education and Research, Inc.
CADTH		MIRABEGRON (Myrbetriq — Astellas Pharma Canada Inc.) Indication: Overactive Bladder, CDEC Meeting — October 15, 2014, Notice of Final Recommendation — November 12, 2014, CADTH
CUA		Corcos J., Przydacz M., Campeau L. i in., CUA guideline on adult overactive bladder, <i>Can Urol Assoc J</i> 2017; 11(5):E142-73. http://dx.doi.org/10.5489/auaj.4586 , Published online May 9, 2017
EAU		Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2018 r. http://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/ (data dostępu: 29.10.2018 r.)
HAS	HAS 2014	Commission De La Transparence Avis 23 juillet 2014, BETMIGA 25 mg, comprimés à libération prolongée, BETMIGA 50 mg, comprimés à libération prolongée, Haute Autorité de Santé
	HAS 2017	Commission De La Transparence Avis 11 octobre 2017, mirabegron, BETMIGA 25 mg, comprimés à libération prolongée, BETMIGA 50 mg, comprimés à libération prolongée, <i>Haute Autorité de Santé</i>
NICE		Clinical guideline Published: 11 September 2013, Urinary incontinence in women: management, National Institute for Health and Care Excellence
NICE_ref		Technology appraisal guidance Published: 26 June 2013, Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder, National Institute for Health and Care Excellence
SMC		The Scottish Medicines Consortium (SMC), mirabegron 25mg and 50mg prolonged-release tablets (Betmiga®), SMC No. (862/13)
Zalecenia Zespołu Ekspertów		Radziszewski P., Baranowski W., Radowski S. i in., Zalecenia zespołu ekspertów odnośnie leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych, <i>Przegląd Urologiczny</i> , 2014/2 (84) Suplement
Pozostałe publikacje		
Borkowski 2008		Borkowski A. (red.). <i>Urologia. Podręcznik dla studentów medycyny</i> . Wydaw. Lek. PZWL, Warszawa 2008

ChPL Betmiga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Betmiga (https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/betmiga-epar-product-information_pl.pdf , data dostępu: 06.11.2018 r.)
ChPL Defur	Charakterystyka Produktu Leczniczego Defur (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 08.06.2015)
ChPL Ranolteril	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ranolteril (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 08.02.2016 r.)
ChPL Titlodine	Charakterystyka Produktu Leczniczego Titlodine (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 09.03.2018 r.)
ChPL Tolzurin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tolzurin (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 29.03.2018 r.)
ChPL Urimper	Charakterystyka Produktu Leczniczego Urimper (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 20.02.2015 r.)
ChPL Uroflow	Charakterystyka Produktu Leczniczego Uroflow (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 06.2015 r.)
ChPL Vesicare 10 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vesicare 10 mg (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 25.11.2013 r.)
ChPL Vesicare 5 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vesicare 5 mg (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 25.11.2013 r.)
Coyne 2005	Coyne K.S., Matza L.S., Thompson C.L., The responsiveness of the Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q), Quality of Life Research (2005) 14: 849-855
EAU 2015	Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2015 r. (http://uroweb.org/wp-content/uploads/20-Urinary-Incontinence_LR1.pdf (data dostępu: 07.11.2018 r.))
EMA 2017	Assessment report, Betmiga, International non-propriety name: mirabegron, Produce No. EMEA/H/C/002388, 18 Octobre 2012, EMA/706651/2012/corr, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency
FDA 2018	Highlights of prescribing information, Myrbetriq (mirabegron extended-release tablets) for oral use, Initial U.S. Approval: 2012, Revised 4/2018
Huang 2009	Huang T.-S., Could Overactive Bladder be a Progressive Disease? — Review of Longitudinal Epidemiologic Studies, Incont Pelvic Floor Dysfunct 2009; 3(Suppl 1):15-16
Kato 2017b	Kato D., Uno S., Van Schyndle J. i in., Persistence and adherence to overactive bladder medications in Japan: A large nationwide real-world analysis, Int J Urol. 2017, 24(10): 757-764
PTU 2010	wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2010 r., przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne: „Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu”
Radziszewski 2007	Radziszewski P., Gugala A., Majewski M. i in.: Pęcherz nadreaktywny, Przew Lek 2007; 10: 61-67
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 244/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.	Rekomendacja nr 244/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047825; Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047894; we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 342/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 342/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Betmiga (mirabegron) (EAN: 5909991047825) we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 343/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 343/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Betmiga (mirabegron) (EAN: 5909991047894) we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi
URPL 2015	Mirabegron (Betmiga) – nowe zalecenia dotyczące ryzyka związanego z podwyższeniem ciśnienia krwi, 1 września 2015 r., Astellas Pharma Sp. z o.o.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Strony internetowe	
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betmiga#authorisation-details-section (dostęp: 02.11.2018 r.)	
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202611s000lbl.pdf (dostęp: 02.11.2018 r.)	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1#results (dostęp: 26.10.2018 r.)	
https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia_12.09.pdf/a74a14f9-5174-ea9c-275f-2c2fb591410b (dostęp: 26.10.2018 r.)	
http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en (dostęp: 31.10.2018 r.)	
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/ (dostęp: 06.11.2018 r.)	

15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1., Warszawa, 15.10.2018 r.,
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza kliniczna, wersja 1.1., Warszawa, 15.10.2018 r.,
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1., Warszawa, 15.10.2018 r.,
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1., Warszawa, 15.10.2018 r.,
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE]: Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1., Warszawa, 15.10.2018 r.