



## Rekomendacja nr 117/2018

z dnia 23 listopada 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów Betmiga (mirabegronum), 25 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl.; Betmiga (mirabegronum), 50 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl., we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Betmiga (mirabegronum), 25 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl.; Betmiga (mirabegronum), 50 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl. we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi **pod warunkiem** znacznego obniżenia ceny leku i pogłębienia mechanizmu dzielenia ryzyka.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej w zakresie średniej liczby epizodów nietrzymania moczu czy też poprawy jakości życia. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że brak jest informacji na temat poziomu wymaganego do osiągnięcia istotności klinicznej dla większości punktów końcowych w ramach analizy skuteczności, co ogranicza wnioskowanie w omawianym zakresie.

W zakresie bezpieczeństwa przy stosowaniu terapii mirabegronem należy mieć na uwadze możliwe działania niepożądane związane z ciśnieniem tętniczym krwi oraz zaburzeniami rytmu serca.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia mirabegronem jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu do placebo, przy czym oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności nie przekracza progu opłacalności.

Analiza wpływu na budżet wskazuje, na możliwy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych latach finansowania. Zgodnie



z oszacowaniami wnioskodawcy wzrost ten z perspektywy NFZ i przy uwzględnieniu RSS może wynosić [redacted] i [redacted] w kolejnych latach refundacji.

Należy jednak zaznaczyć, że analiza wpływu na budżet budzi szereg zastrzeżeń związanych z przyjętymi założeniami w zakresie oszacowania populacji docelowej. [redacted]

Obliczenia własne Agencji dotyczące szacunkowego wpływu na budżet płatnika publicznego po objęciu mirabegronu refundacja we wnioskowanej populacji wskazują, że wydatki te będą znacząco wyższe z RSS: [redacted] zł w I roku i: [redacted] zł w II roku refundacji (perspektywa NFZ).

Mając na uwadze ograniczenia analizy wpływu na budżet, Prezes Agencji uważa za znaczne niezbędne obniżenie ceny leku, jak również wprowadzenie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika przed nadmiernymi wydatkami związanymi z możliwym przyrostem populacji docelowej w warunkach rzeczywistych.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Betmiga (mirabegronum), 25 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl. EAN: 5909991047825, cena zbytu netto: [redacted] PLN
- Betmiga (mirabegronum), 50 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl. EAN: 5909991047894: cena zbytu netto: [redacted] PLN

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

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę z poziomem odpłatności dla pacjenta 30% w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera instrument dzielenia ryzyka.

#### **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.

#### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że oprócz mirabegronu, w drugiej linii leczenia po, m.in. nieskutecznym leczeniu lekiem antymuskarynowym, można zastosować: inne leki antymuskarynowe (m.in. solifenacyna, tolterodyna), leczenie skojarzone, oksybutyninę.

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

Wnioskodawca jako technologię alternatywną do wnioskowanej wskazał placebo (PLC), co należy uznać za wybór zasadny z uwagi na wnioskowane wskazanie.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Substancją czynną preparatu Betmiga jest mirabegron. Substancja ta poprawia czynność trzymania moczu poprzez stymulację receptorów  $\beta_3$ -adrenergicznych w pęcherzu moczowym.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Betmiga zarejestrowane wskazanie to: objawowe leczenie naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłącymi parciami, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. Overactive Bladder, OAB).

Wnioskowane wskazanie obejmuje II linię farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, co stanowi wskazanie węższe niż zarejestrowane.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Analizę kliniczną oparto na porównaniu wnioskowanej technologii medycznej z placebo.

Do analizy włączono:

- 10 randomizowanych badań klinicznych porównujących mirabegron (MIR) z placebo (PLC): ARIES, CAPRICORN, DRAGON, Kosilov 2015, Kuo 2015, SCORPIO, SYMPHONY, SYNERGY, Yamaguchi 2014, Yamaguchi 2015. Populacja w badaniach wynosiła 239-3398 osób, zaś okres obserwacji wynosił 12 tygodni.

Ocena skuteczności mirabegronu (MIR) względem placebo (PLC) została wykonana dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych: SYNERGY, ARIES, CAPRICORN, SCORPIO. 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. Pozostałe badania uwzględniono w ramach analizy bezpieczeństwa.

- 1 badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej: Yamaguchi 2015b, którego wyniki uwzględniono w ramach analizy bezpieczeństwa. Liczba pacjentów wynosiła 196 osób, zaś okres obserwacji 52 tygodnie.
- 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej dotyczących stosowania mirabegronu. Z czego w niniejszym dokumencie opisano wyniki 3 z nich, w których populacja była zbliżona do wnioskowanej: Chen 2017, Duckett 2016, Krhut 2016. Liczba pacjentów w badaniach wynosiła: 234, 184 i 165 osób, zaś okres obserwacji wynosił: 12 tyg., 52 tyg. i 3 mies.

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.

Dodatkowo do analizy włączono randomizowane badanie kliniczne, w którym chory stosowali mirabegron w różnych dawkach lub tolterodynę oraz 20 przeglądów systematycznych, których wyniki były spójne z wynikami badań pierwotnych. W związku z powyższym w niniejszym dokumencie odstąpiono od przedstawiania wyników ww. badań.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. mean difference – różnica średnich;
- OR – ang. odds ratio, iloraz szans.

Jakość życia oceniano na podstawie:

- kwestionariusza OAB-q dotyczącej oceny objawów przeszkadzających (takich jak: parcia naglące, nykturia, nietrzymanie moczu) - 33-elementowy kwestionariusz oceny jakości życia wypełniany przez chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego składający się z dwóch podskal. Ujemna wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.
- OAB-q SF - skrócona forma OAB-q. - kwestionariusz wypełniany przez chorego składający się z 13 elementów odnoszących się do nasilenia objawów OAB. Ujemna wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.
- wizualnej skali analogowej (TS-VAS) - ocena satysfakcji z leczenia dokonywana przez chorego. Zakres skali wynosi od 0 do 10, przy czym 0 oznacza całkowity brak satysfakcji z leczenia, natomiast 10 całkowitą satysfakcją z leczenia. Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę
- VAS-UB - Skala służąca do badania subiektywnej oceny satysfakcji z leczenia przez chorego. Ujemna wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.
- skali intensywności parcia naglącego (ang. patient perception of intensity of urgency scale, PPIUS) - 5-punktowa skala, w której oceny dokonuje się w przedziale od 0 do 4 punktów. Wynik 0 w skali PPIUS oznacza „chory nie odczuwa potrzeby opróżnienia pęcherza, ale robi to z innych przyczyn”, natomiast wynik 4 oznacza „naglące nietrzymanie moczu, wyciek moczu przed dotarciem chorego do łazienki”. Ujemna wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.

- kwestionariusza służącego ocenie jakości życia związanej z nietrzymaniem moczu i związanym z tym parciem nagłym (ang. international consultation on incontinence overactive bladder questionnaire, ICIQ-FLUTS - kwestionariusz służący do oceny objawów dolnych dróg moczowych oraz wpływu na jakość życia u kobiet. Ujemna wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.
- kwestionariusza oceny zaburzeń czynności dna miednicy (ang. pelvic floor distress inventory, PFDI) - Kwestionariusz składający się z 46 części, służący do oceny wpływu zaburzeń dna miednicy na jakość życia związaną ze zdrowiem. Ujemna wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.

### *Skuteczność kliniczna*

Wyniki włączonych do analizy badań w zakresie punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem placebo w zakresie:

- Średniej zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby (badanie SCORPIO)
  - w populacji ogółem (wcześniej leczeni lekami antymuskarynowymi), MD=-0,48[-0,90; -0,06]
  - w populacji pacjentów, którzy przerwali wcześniejsze leczenie z powodu jego niewystarczającej skuteczności, MD=-0,76 [-1,32;-0,19]
- Średniej zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi (Raport STA) MD=-0,57 [95% CI: -0,81; -0,33]
- Średniej zmiany liczby mikcji w ciągu doby (badanie SCORPIO)
  - w populacji ogółem, MD= -0,68[-1,12; -0,25]
  - w populacji pacjentów, którzy przerwali wcześniejsze leczenie z powodu jego niewystarczającej skuteczności, MD= -0,59[-1,14;-0,04]
- Średniej zmiany mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi (Raport STA), MD=-0,74 [-1,01; -0,47]

W zakresie jakości życia wyniki badania SYNERGY wskazują, że 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]).

Wyniki badania wskazują również na istotną statystycznie poprawę oceny satysfakcji chorego z leczenia, wykonaną 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]).

### *Skuteczność praktyczna*

#### Jakość życia

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 wykonaną w kwestionariuszu OABq-SF w odniesieniu do wartości początkowych, w skali PPIUS oraz w skali VAS-UB.

Autorzy badania nie stwierdzili natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami kobiet z prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością (PPIUS, OABq-SF).

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).
- 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.

Nie wykazano jednak istotności statystycznej różnicy względem wartości początkowych w odniesieniu do pozostałych składowych skali ICIQ-FLUTS (dot. wypełniania pęcherza moczowego i oddawania moczu).

#### Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

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.
- 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.
- 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.
- w podgrupie chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie lekami antymuskarynowymi wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie redukcji liczby mikcji względem wartości początkowych.
- 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.

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.

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

W badaniu *Chen 2017* po 12 tygodniach leczenia przeprowadzono jednoczynnikową oraz wieloczynnikową analizę czynników predykcyjnych sukcesu terapeutycznego terapii MIR ( $GRA \geq 1$ ). Na podstawie 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.

## Bezpieczeństwo

Różnicę istotną statystycznie na niekorzyść MIR, w porównaniu do PLC, wykazano w zakresie:

- częstości występowania zaburzeń serca ogółem (badanie DRAGON: RD=0,04 [95%CI: 0,004; 0,07]).
- większej o 63% szansy wystąpienia zakażeń i zarażeń pasożytniczych w postaci: zapalenia nosogardzieli (OR=1,63 [95%CI: 1,07; 2,47]).
- mniejszą o 50% szansy wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowy I. stopnia (OR=0,50 [95%CI: 0,29; 0,87]).

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami stosującymi mirabegron, a placebo, na niekorzyść mirabegronu, 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 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].

Analiza wyników badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (MIR vs PLC) w zakresie m.in:

- częstości występowania zgonów w czasie 12 tygodni obserwacji.
- częstości występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni obserwacji.
- częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni (ocenianych w ramach przeprowadzonej metaanalizy oraz oddzielnie analizowanego badania Nitti 2013b)
- częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych przez chorych ogółem (badanie Kuo 2015).

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.

Odnaleziono także komunikaty bezpieczeństwa:

Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, 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.
- 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

W dokumencie FDA zamieszczono informację dot. najczęściej występujących działań niepożądanych, które są spójne z przedstawionymi wyżej informacjami.

Europejskiej Agencji ds. Leków (ang. European Medicines Agency, EMA)

Opracowanie EMA wskazuje, że 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%).

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).

W badaniach odnotowano łącznie 11 zgonów (w tym 5 u os. przyjmujących MIR), w tym 2 zgony w trwającym wciąż badaniu 178-CL-090 (1 zgon w okresie zaślepienia i 1 zgon przed randomizacją). 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.

#### Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Na podstawie przeglądu łącznych danych dotyczących związku stosowania MIR i podwyższonego ciśnienia krwi dokonanego przez EMA, w nowych zaleceniach podmiot odpowiedzialny 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.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak jest danych na temat poziomu wymaganego do osiągnięcia istotności klinicznej dla większości punktów końcowych ( m.in. jakości życia, średniej liczby epizodów nietrzymania moczu liczby mikcji) dotyczących skuteczności ocenianych w ramach analizy klinicznej.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- w większości włączonych badań wyniki dotyczące skuteczności nie były analizowane w podgrupach wyodrębnionych ze względu na linię leczenia, ponadto w badaniach nie przedstawiono szczegółowych danych na temat odsetków chorych, u których wcześniej stosowano dokładnie co najmniej 2 leki antymuskarynowe,
- brak jest 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),
- 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.
- w badaniach Chen 2017 i Duckett 2016 nie przedstawiono danych na temat dawkowania mirabegronu.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka (RSS) [REDACTED]

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z użyciem techniki użyteczności kosztów, przyjmując 8 letni horyzont czasowy z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). W analizie uwzględniono bezpośrednie różniące koszty medyczne, tj. koszty produktu leczniczego Betmiga i koszt środków absorpcyjnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie MIR w miejsce braku leczenia przyczynowego jest droższe i skuteczniejsze.

Inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla porównania terapii MIR z odstąpieniem od leczenia przyczynowego w wariancie bez uwzględnienia RSS wynosi [REDACTED], i [REDACTED] z uwzględnieniem RSS.

Z perspektywy wspólnej ICUR dla porównania terapii MIR z odstąpieniem od leczenia przyczynowego, w wariancie bez uwzględnienia RSS wynosi [REDACTED] i [REDACTED] z uwzględnieniem RSS.

Oszacowany ICUR dla porównania MIR vs brak leczenia przyczynowego znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, 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 (w odniesieniu do progu opłacalności, aktualnego na dzień złożenia wniosku tj. 134 514 zł/QALY), wynosi z perspektywy NFZ: [REDACTED], zaś z perspektywy wspólnej wynosi: [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (wartości skrajnych) wskazują, że 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 dotychczas obowiązującego progu opłacalności (134 514 zł/QALY). Jedynie w perspektywie wspólnej w scenariuszu bez uwzględnienia RSS

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

Wykazano, że zastosowanie MIR charakteryzuje się wyższym kosztem i wyższym efektem zdrowotnym niż w przypadku braku leczenia.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty takie jak:

- Ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza kosztów-użyteczności) wszystkie ograniczenia jakości badań oraz ograniczenia analizy klinicznej są jednocześnie ograniczeniami analizy ekonomicznej wnioskodawcy.
- Oceniana technologia obejmuje dwie prezentacje leku tj. 50 mg i 25 mg. Według ChPL Betmiga, dawka 25 mg/dobę jest wskazana w określonych przypadkach u osób z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla populacji, w której udział pacjentów przyjmujących zmniejszoną dawkę leku wyniósł [redacted] (obliczenia wg danych IMS). Wskaźnik ten wydaje się być najbardziej wiarygodny, gdyż obejmuje realną wielkość sprzedaży i przez to realną wielkość populacji obecnie stosującej zmniejszoną dawkę MIR. Należy jednak podkreślić, że nie ma możliwości weryfikacji danych IMS (dane niepublikowane), co stanowi o konieczności zachowania ostrożności wnioskowania.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Okoliczności, o których mowa w art. 13 nie zachodzą, ze względu na brak alternatywnej technologii refundowanej w ocenianym wskazaniu..

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia*

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego rozpoczęcia refundacji leku Betmiga przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika i pacjenta). W oszacowaniach uwzględniono te same kategorie kosztowe co w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji rozpoczynającą terapię wnioskowaną technologią określono na [redacted] osób w I roku i [redacted] osób w II roku refundacji.

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.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że 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 [redacted]

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

#### Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych oszacowań wpływu na budżet płatnika jest sposób oszacowania populacji docelowej, która stosować będzie nową technologię po objęciu jej refundacją.

Ograniczenia te są związane z następującymi założeniami w modelu wnioskodawcy:

- 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. Wskazanie to nie precyzuje konkretnych substancji, po niepowodzeniu których pacjent trafi do II linii leczenia.

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

- Wnioskodawca szacując liczebność populacji na [REDACTED]

- [REDACTED]  
Ponadto podkreślenia wymaga fakt, że dopiero od 1 lipca 2016 roku zniesiono ograniczenia refundacyjne dla SOL, którego refundacja była wcześniej możliwa wyłącznie po potwierdzeniu nadreaktywności pęcherza w badaniu urodynamicznym. Z uwagi na przebieg badania, uznawany przez pacjentów za nieprzyjemny, część z nich mogła świadomie zrezygnować z jego wykonania i nie ubiegać się o refundację leczenia.

- [REDACTED]

#### *Obliczenia własne Agencji*

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

[REDACTED]

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

[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).

Przy ww. założeniu dot. wpływ na budżet z perspektywy płatnika i wspólnej będzie niższy i wyniesie z perspektywy płatnika w kolejnych latach [REDACTED] zaś z perspektywy wspólnej [REDACTED]

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



## Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Proponowane rozwiązanie polega na obniżeniu ceny urzędowej każdego leku o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej, przy wydawaniu kolejnej decyzji refundacyjnej.

W wyniku zastosowania rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić ok. 62,0 mln PLN w analizowanym horyzoncie czasowym (2 lata).

Warto jednak wskazać, że przedstawione w analizie racjonalizacyjnej rozwiązania, są mało prawdopodobne i nie spełnia wymagań, o których mowa w § 7. ust 1 Rozporządzenia MZ ws. wymagań minimalnych

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych dotyczących nietrzymania moczu i nadreaktywności pęcherza:

- *European Association of Urology (EAU) z 2018 r.,*
- *Canadian Urological Association (CUA) z 2017 r.,*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) z 2015 r.,*
- *American College of Physicians (ACP) z 2014 r.*
- *American Urological Association / Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction (AUA / SUFU) z 2014 r.*
- 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  $\beta_3$ -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 nieneurogennym pęcherzu nadreaktywnym u dorosłych, wskazują na możliwość zastosowania inhibitora receptorów adrenergicznych  $\beta_3$  (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, 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 stosowaniu mirabegronu w II. linii leczenia farmakologicznego, m.in. po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, w tym:

- 3 pozytywne (Haute Autorité de Santé - HAS, 2014; National Institute for Health and Care Excellence - NICE\_ref, 2013; Scottish Medicine Consortium - SMC, 2013),
- 1 warunkowo pozytywną (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2014) i
- 1 negatywną (HAS 2017).

W rekomendacji negatywnej (HAS 2017) 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). Pozostałe rekomendacje dotyczyły ogólnie zastosowania mirabegronu w leczeniu objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego bez wyszczególnienia linii leczenia.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.09.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2684.2018.3.MB, PLR.4600.2682.2018.3.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie 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; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 119/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Betmiga (mirabegronum) we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Betmiga (mirabegronum) we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi
2. Raport nr OT.4330.14.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Betmiga (mirabegronum) we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi”. Data ukończenia: 8 listopad 2018 r.