

PAŠTU NEBUS SIUNCIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Vertinimo komisijai

2015-03-25

I

Nr.

Nr.



euras.lt

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į LIGŲ IR KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ JOMS  
GYDYTI SARAŠĄ VAISTINIO PREPARATO *BETMIGA* (*MIRABEGRONAS*) TERAPINĖS  
VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

*Betmiga* (mirabegronas), 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Simptominis suaugusiųjų su hiperaktyvios šlapimo pūslės (angl. *overactive bladder – OAB*) sindromu skubaus noro šlapintis, padidėjusio šlapinimosi dažnio ir (arba) skubaus šlapimo nelaikymo gydymas.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Šlapimo pūslės neuroraumeninė disfunkcija (N31).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal indikaciją.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: urologiniai vaistai, šlapimo takų antispazminiai vaistai, ATC kodas – G04BD12.

### Veikimo mechanizmas

Mirabegronas yra stiprus ir selektyvus beta-3 adrenoreceptorių agonistas. Mirabegronas atpalaiduoja žiurkių ir izoliuotų žmogaus audinių šlapimo pūslės lygiuosius raumenis padidindamas ciklinio adenosino monofosfato (cAMF) koncentraciją žiurkių šlapimo pūslės audiniuose ir sukelia šlapimo pūslės atpalaiduojantį poveikį žiurkių šlapimo pūslės funkciniuose modeliuose. Mirabegronas padidina vidutinį šlapimo tūrį šlapinimosi metu ir sumažina kontrakcijų dažnį nesišlapinant, neturi įtakos šlapinimosi slėgiui arba liekamojo šlapimo kiekiui žiurkių padidėjusio šlapimo pūslės padidėjusio aktyvumo modeliuose. Mirabegronas sumažina beždžionių šlapinimosi dažnį. Šie rezultatai rodo, kad mirabegronas sustiprina šlapimo sulaikymo funkciją stimuliuodamas beta-3 adrenoreceptorius šlapimo pūslėje.

Šlapimo laikymo fazėje, kai šlapimas kaupiamas šlapimo pūslėje, dominuoja simpatinių nervų stimuliacija. Noradrenalinas atpalaiduojamas iš nervų galūnėlių, daugiausiai turi įtakos beta adrenoreceptorių aktyvinimui šlapimo pūslės raumenyse ir taip atpalaiduoja šlapimo pūslės lygiuosius raumenis. Šlapimo šalinimo fazės metu šlapimo pūslę daugiausiai kontroliuoja parasimpatinė nervų sistema. Iš dubens nervinių galūnėlių išsiskyręs acetilcholinus stimuliuoja cholinerginius M2 ir M3 receptorius, todėl šlapimo pūslė susitraukia. M2 kelio aktyvinimas taip pat slopina beta 3 adrenoreceptorių sukeltą cAMF padidėjimą. Todėl beta 3 adrenoreceptorių stimuliacija neturėtų kliudyti šlapinimosi procesui. Tai buvo patvirtinta žiurkėms su daline šlaplės obstrukcija, kai mirabegronas sumažino susitraukimų nesišlapinant dažnį neturint įtakos šlapimo tūriui šlapinimosi metu, šlapinimosi slėgiui ar liekamajam šlapimo tūriui.

### Dozavimas

#### *Suaugusieji*

Rekomenduojama dozė yra 50 mg kartą per parą valgio arba ne valgio metu.

### 2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kita vaistinio preparato forma, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 □

### 2.3. Paaiškinimai

Mirabegronas - selektyvus beta-3 adrenoreceptorių agonistas, nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu simptominiam suaugusiųjų hiperaktyvios šlapimo pūslės sindromo gydymui. Šiuo metu šlapimo pūslės neuroraumeninei disfunkcijai gydyti kompensuojami oksibutininas ir tolterodinas, kurie priklauso anticholinerginių vaistų grupei. Nors visi šie vaistai priklauso tai pačiai ATC grupei pagal ketvirtą lygmenį, tačiau jų veikimo mechanizmas skiriasi.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

**CAPRICORN:** Herschorn S et al. A phase III, randomized, double-blind, parallelgroup, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the  $\beta_3$  adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2013; 82(2): 313-20.

**SCORPIO:** Khullar V et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a  $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63(2): 283-95.

**ARIES:** Nitti VW et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 2013; 189(4): 1388-95.

Visų trijų klinikinių tyrimų CAPRICORN, SCORPIO ir ARIES jungtinė analizė: Nitti VW et al. 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. *Int J Clin Pract.* 2013; 67(7): 619-32.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai akklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
SCORPIO	1			1			1	3
ARIES	1			1			1	3
CAPRICORN	1			1			1	3

\* Ar aprašytas metodas randomizacijos, 1 balu, jei taip, 0 balu, jei ne.

\*\* Aprašytas metodas randomizacijos, 1 balu, jei taip, 0 balu, jei ne.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Betmiga veiksmingumas buvo tiriamas trijuose 3 fazės randomizuotuose, dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose, 12 savaičių trukmės hiperaktyvios šlapimo pūslės su skuboto ir dažno šlapinimosi simptomais su šlapimo nelaikymu ar be jo gydymo tyrimuose. Į tyrimus buvo įtraukti vyresni nei 18 metų pacientai, kuriems daugiau kaip 3 mėn. buvo hiperaktyvios šlapimo pūslės požymių. Per įvadinį periodą atrinkti pacientai šlapinosi  $\geq 8$  kartus per 24 val., ir turėjo  $\geq$  kaip tris skubaus šlapinimo epizodus su šlapimo nelaikymu ar be jo per 3 šlapinimosi dienos pildymo dienas. Pacientai buvo randomizuoti į grupes gauti placebo, 50 mg, 100 mg mirabegrono arba pralonguoto veikimo 4 mg tolterodino per parą (SCORPIO, 1 tyrimas), placebo, 50 mg ar 100 mg mirabegrono per parą (ARIES, 2 tyrimas), bei placebo, 25 mg, 50 mg mirabegrono per parą (CAPRICORN 3 tyrimas). Nors SCORPIO tyrime buvo įtraukta aktyvios kontrolės grupė, vartojusi tolterodino, statistinio palyginimo tarp tolterodino ir mirabegrono grupių neatlikta. Tiriamieji taip pat turėjo tęsti šlapimo pūslės ir dubens dugno raumenų treniruotes.

Visų tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, ją sudarė a) vidutinis šlapinimosi skaičius per 24 valandas pokytis 12 savaitę (FAS), ir b) vidutinis šlapimo nelaikymo epizodų per 24 val. pokytis 12 savaitę (FAS-I). Pagrindiniai tyrimų rezultatai pateikti lentelėje.

Lentelė Pagrindiniai trijų pagrindinių tyrimų rezultatai

	Study 1			Study 2		Study 3	
	Mirabegron 50mg	Placebo	Tolterodina	Mirabegron 50mg	Placebo	Mirabegron 50mg	Placebo
<b>Mean number of micturitions per 24 hours in FAS</b>							
Patient numbers	473	480	475	425	433	426	415
Baseline	11.65	11.71	11.55	11.80	11.51	11.66	11.48
Final visit	9.70	10.35	9.97	10.09	10.51	10.04	10.33
Adjusted mean change	-1.93	-1.34	-1.59	-1.66	-1.05	-1.60	-1.18
Mean difference vs placebo [95% CI], p-value	-0.60 [-0.90 to -0.29], p<0.001	-	-0.25 [-0.55 to 0.06], p=0.11	-0.61 [-0.98 to -0.24], p=0.001	-	-0.42 [-0.76 to -0.08], p=0.015	-
<b>Mean number of incontinence episodes per 24 hours in FAS-I</b>							
Patient numbers	293	291	300	312	325	257	262
Baseline	2.83	2.67	2.63	2.77	3.03	2.51	2.43
Final visit	1.22	1.54	1.42	1.33	1.81	1.13	1.54
Adjusted mean change	-1.57	-1.17	-1.27	-1.47	-1.13	-1.38	-0.96
Mean difference vs placebo [95% CI], p-value	-0.41 [-0.72 to -0.09], p=0.003	-	-0.10 [-0.42 to 0.21], p=0.11	-0.34 [-0.66 to -0.03], p=0.026	-	-0.42 [-0.76 to -0.08], p=0.001	-

vs= versus, CI=confidence interval

Antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai taip pat buvo geresni mirabegrono grupėje lyginant su placebo.

Gyvenimo kokybė. Trijuose 12 savaičių trukmės, 3 fazės, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose OAB simptomų gydymas mirabegronu kartą per parą turėjo įtakos statistiškai patikimam šių su sveikata susijusių gyvenimo kokybės vertinimų pagerėjimui, palyginus su placebo: pasitenkinimas gydymu ir simptomų našta.

Apibendrinant gali teigti, kad mirabegronas visuose tyrimuose buvo statistiškai patikimai geresnis negu placebo vertinant sudėtinę pagrindinę ir antrines vertinamąsias baigtis. Netiesiogiai palyginus su tolterodinu, galima teigti, kad poveikis yra maždaug tokios pat apimtys (EMA EPAR).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Betmiga saugumas buvo vertintas 8433 pacientams su OAB, iš kurių 5648 gavo bent vieną mirabegrono dozę 2/3 fazės klinikinėje programoje, o 622 pacientai gavo Betmigabent 1 metus (365 dienas). Trijuose 12 savaičių 3 fazės dvigubai koduotuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose 88 % pacientų baigė gydymą Betmiga ir 4 % pacientų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvo-vidutinio sunkumo. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos stebėtos tachikardija ir šlapimo organų infekcija sergantiems pacientams, gydytiems 50 mg Betmiga 12 savaičių trukmės, 3 fazės dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Pacientų, gaunančių 50 mg Betmiga, tachikardijos dažnis buvo 1,2 %. Tachikardija turėjo įtakos 0,1 % pacientų, gavusių 50 mg Betmiga, gydymo nutraukimui. Pacientų, gaunančių 50 mg Betmiga, šlapimo organų infekcijos dažnis buvo 2,9 %. Nė vieno paciento, gavusio 50 mg Betmiga, šlapimo organų infekcijai įtakos neturėjo gydymo nutraukimas. Sunkios nepageidaujamos reakcijos taip pat buvo prieširdžių virpėjimas (0,2 %).

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos 1 metų trukmės (ilgalaikio) aktyviai kontroliuojamo (muskarininio antagonizmo) tyrimo metu, buvo panašaus tipo ir sunkumo kaip ir reakcijos, stebėtos trijuose 12 savaitių, 3 fazės dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose.

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*\*Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų.

Mirabegronas - selektyvus beta-3 adrenoreceptorių agonistas, nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu simptominiams suaugusiųjų hiperaktyvios šlapimo pūslės sindromo gydymui. Šiuo metu šlapimo pūslės neuroraumeninei disfunkcijai gydyti kompensuojami oksibutininas ir tolterodinas, kurie priklauso anticholinerginių vaistų grupei. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad mirabegronas visuose tyrimuose buvo statistiškai patikimai geresnis negu placebo vertinant sudėtinę pagrindinę ir antrines vertinamąsias baigtis. Tyrimuose, kuriuose mirabegronas būtų lygintas su jau kompensuojamais vaistais neatlikta. Atlikus netiesioginį palyginimą su tolterodinu nustatyta, kad abiejų vaistų poveikis yra maždaug toks pat. Remiantis šiais duomenimis galima teigti, kad mirabegronas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat, kaip jau įtrauktų preparatų, terapine nauda.

Viršininkas



Gintautas Barcys