

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## BETMIGA (MIRABEGROM)

*Tratamento sintomático da urgência, da frequência de micção aumentada e/ou da incontinência por imperiosidade, que podem ocorrer em doentes adultos com síndrome de bexiga hiperativa (BH), previamente tratados com antimuscarínicos e que deixaram de ser elegíveis para esta classe farmacológica (antimuscarínicos)*

Avaliação da comparticipação de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

14/10/2024

Betmiga (Mirabegrom)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 02/10/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Mirabegrom

**Nome do medicamento:** Betmiga

**Apresentações:**

- 30 comprimidos de libertação prolongada, 25 mg, n.º de registo 5493135
- 30 comprimidos de libertação prolongada, 50 mg, n.º de registo 5493143

**Titular da AIM:** Astellas Pharma Europe B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** *Tratamento sintomático da urgência, da frequência de micção aumentada e/ou da incontinência por imperiosidade, que podem ocorrer em doentes adultos com síndrome de bexiga hiperativa (BH) previamente tratados com antimuscarínicos e que deixaram de ser elegíveis para esta classe farmacológica (antimuscarínicos).*

**RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Betmiga (Mirabegrom) foi sujeito a avaliação de comparticipação para o “*Tratamento sintomático da urgência, da frequência de micção aumentada e/ou da incontinência por imperiosidade, que podem ocorrer em doentes adultos com síndrome de bexiga hiperativa (BH), previamente tratados com antimuscarínicos e que deixaram de ser elegíveis para esta classe farmacológica (antimuscarínicos)*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED, I.P. previam a avaliação do benefício adicional de mirabegrom numa subpopulação de doentes sem tratamento prévio, em comparação com a utilização de antimuscarínicos e numa subpopulação de doentes com tratamento prévio e sem resposta adequada ou intolerância a antimuscarínicos, em comparação com melhores cuidados de suporte. A avaliação manteve-se nesta última subpopulação.

Face ao comparador melhores cuidados de suporte, o medicamento Betmiga (mirabegrom) apresenta sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável, no tratamento sintomático da urgência,

da frequência de micção aumentada e/ou da incontinência por imperiosidade, que podem ocorrer em doentes adultos com síndrome de bexiga hiperativa (BH), previamente tratados com antimuscarínicos e sem resposta ou intolerantes aos mesmos.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Betmiga (DCI mirabegrom), procedeu-se à análise de um estudo de custo-utilidade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 1. EPIDEMIOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA

A síndrome de bexiga hiperativa (BH) é definida como um conjunto de sintomas como urgência urinária (vontade súbita e inadiável de urinar), geralmente acompanhada de aumento da frequência e noctúria, com ou sem incontinência urinária e na ausência de infeção do trato urinário ou outras patologias que expliquem os sintomas. Neste sentido, a síndrome é constituída por quatro sintomas: urgência, frequência, noctúria e incontinência de urgência.

Os diferentes estudos relacionados com a síndrome de bexiga hiperativa têm vindo a utilizar diferentes combinações de sintomas para caracterizar os indivíduos o que leva a que as estimativas da sua frequência e a avaliação do efeito de tratamento sejam de difícil comparabilidade.

Em estudos de base populacional, a frequência de síndrome de bexiga hiperativa é bastante heterogénea, embora não se verifique grande variação geográfica. Estima-se que entre 7% e 27% dos homens e 9% a 43% das mulheres sofram de bexiga hiperativa. Ainda que a frequência possa ser semelhante entre sexos, existem diferenças nas estimativas específicas em relação à predominância de sintomas e por idade: as mulheres parecem apresentar mais frequentemente bexiga imperativa com incontinência dos que os homens e a prevalência parece ser mais elevada nas mulheres do que nos homens abaixo dos 60 anos, invertendo-se a distribuição para idades mais avançadas. No entanto, é consensual que a frequência e gravidade da patologia aumentam com a idade.

Em Portugal, um estudo de base populacional a residentes com 40 ou mais anos de idade, apresentou uma prevalência de síndrome de bexiga hiperativa de 32%: 29% nas mulheres e 35% nos homens. A frequência dos sintomas foi sempre mais elevada nos homens, exceto na classe etária dos 50 aos 59 anos.

Embora uma parte dos doentes possam apresentar remissão da doença num determinado período, a maioria apresenta sintomas durante bastantes anos. Este facto aumenta ainda o impacto da patologia no dia-a-dia dos doentes. Na verdade, a síndrome de bexiga hiperativa interfere com diferentes domínios da vida dos doentes, não só na tentativa de controlo de sintomas, como na sua qualidade de vida e bem-estar físico e emocional. A patologia está relacionada com perturbação de processos biológicos como o sono ou sexualidade, bem como de atividades relacionados com a vida pessoal, familiar, laboral e social. É frequente a ocorrência de ansiedade e depressão nestes doentes.

Apesar de reconhecidamente implicar uma importante perturbação das atividades diárias, a patologia é muitas vezes longamente ocultada pelos afetados e esquecida pelos que providenciam os cuidados de saúde estando frequentemente subdiagnosticada. Assim, uma grande proporção dos indivíduos não beneficia de cuidados médicos adequados, que poderiam resolver ou atenuar este problema.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Mirabegrom é um agonista do recetor adrenérgico beta-3, relaxante do músculo da bexiga, que reduz a atividade de BH e trata os sintomas relacionados. Existe disponível em comprimidos de libertação prolongada e é recomendada uma dose de 50mg/dia, (25mg a 50 mg/dia em doentes com insuficiência renal grave e insuficiência hepática moderada dependendo da ausência ou presença de inibidores potentes do CYP3A). O metabolismo do mirabegrom ocorre por inúmeras vias envolvendo desalquilação, oxidação, glucuronidação (direta) e hidrólise de amidas. Mirabegrom é o componente circulante principal após uma dose única de <sup>14</sup>C-mirabegrom. Foram identificados dois metabolitos principais no plasma humano, ambos são glucurónidos de fase 2, representando 16% e 11% da exposição total. Estes metabolitos não são ativos farmacologicamente.

A terapêutica farmacológica é oferecida quando as medidas conservadoras inicialmente implementadas (incluindo modificações comportamentais e exercícios dirigidos ao pavimento pélvico) são ineficazes. Os objetivos do tratamento farmacológico passam por melhorar a qualidade de vida dos doentes que sofrem de BH, diminuindo os seus sintomas.

Entre os fármacos de primeira linha farmacológica encontram-se os antimuscarínicos e os agonistas beta-3 adrenérgicos (mirabegrom é, neste momento, o único disponível em Portugal). Na prática clínica em Portugal, os agonistas beta-3 adrenérgicos são frequentemente utilizados como primeira linha preferencial uma vez que a adesão à terapêutica com antimuscarínicos parece diminuir ao longo do tempo. A descontinuação parece estar relacionada com falta de eficácia e efeitos adversos não toleráveis como a xerostomia, obstipação e os efeitos cumulativos dos antimuscarínicos na função cognitiva.

Em doentes refratários à terapêutica farmacológica oral, e de acordo com as características dos doentes, podem ser consideradas alternativas como injeção vesical toxina botulínica, estimulação elétrica do nervo tibial posterior ou neuromodulação sacral. Estas opções não possuem expressão de utilização significativa na prática clínica no tratamento desta patologia.

## Betmiga (Mirabegrom)

Como alternativa farmacológica aos agonistas beta-3 adrenérgicos no tratamento médico dos sintomas de BH, são utilizados fármacos antimuscarínicos que competem com a acetilcolina nos recetores, bloqueando-os e diminuindo a capacidade de contração muscular e consequente efeito relaxante direto no músculo liso da bexiga. São utilizados o cloreto de tróspio [comprimidos de libertação imediata (2x20mg/dia), oxibutinina [comprimidos de libertação imediata (3x5mg/dia até 20mg)] e solifenacina [comprimidos de libertação prolongada (5mg/dia até 10mg)]. Deve ser prescrita a dose mais baixa recomendada, para reduzir a probabilidade de efeitos secundários e as doses devem ser aumentadas gradualmente.

### **Adequação das apresentações à posologia**

Mirabegrom está disponível na forma de comprimidos de libertação prolongada em embalagens de dimensão adequada para a indicação em avaliação.

### **Horizonte temporal**

A utilização clínica do medicamento é a longo prazo, podendo ser extrapolados os resultados da evidência existente.

### **Identificação da população e critérios de utilização do medicamento**

A empresa submeteu o cálculo do número dos doentes com bexiga hiperativa, que permitem calcular a população da subpopulação 2 de interesse para esta avaliação.

Estimando-se uma prevalência em Portugal de cerca de 4,9 % acima dos 40 anos teríamos 295.258 casos. Assumindo que 39% já tinham sido submetidos a um tratamento e que destes 70% não apresentaram resultados adequados então teríamos 80.605 casos suscetíveis de tratamento.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de mirabegrom no “*Tratamento sintomático da urgência, da frequência de micção aumentada e/ou da incontinência por imperiosidade, que podem ocorrer em doentes adultos com síndrome de bexiga hiperativa*”.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação de mirabegrom.

**Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados**

População	Intervenção	Comparador
<ul style="list-style-type: none"> <li>Adultos com sintomas de urgência urinária, frequência de micção aumentada e/ou da incontinência por imperiosidade, com diagnóstico de bexiga hiperativa (BH), sem tratamento prévio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mirabegrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antimuscarínicos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Adultos com sintomas de urgência urinária, frequência de micção aumentada e/ou da incontinência por imperiosidade, com diagnóstico de bexiga hiperativa (BH), tratados previamente com antimuscarínicos, mas sem resposta a esta classe de fármacos ou com eventos adversos que levaram a que a terapêutica fosse descontinuada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mirabegrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Melhores cuidados de suporte</li> </ul>

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED, I.P. previam a avaliação do benefício adicional de mirabegrom numa subpopulação de doentes sem tratamento prévio, em comparação com a utilização de antimuscarínicos e numa subpopulação de doentes com tratamento prévio e sem resposta adequada ou intolerância a antimuscarínicos, em comparação com melhores cuidados de suporte. Durante o processo a empresa restringiu a avaliação a esta última subpopulação.

#### Termos de comparação

**Tabela 2: termos de comparação**

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<b>Mirabegrom</b> Dose: 50 mg 1x por dia. Duração: Longo prazo.
	Medicamento comparador	Não aplicável
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

**Tabela 3: Medida de resultados e classificação da sua importância**

Medidas de Resultado	Pontuação	Classificação da importância
<b>Medidas de Eficácia</b>		
Qualidade de Vida	9	Crítica
Escala Validada de Sintomas	8	Crítica
Número médio de micções noturnas /24H	5	Importante
Número médio de episódios de incontinência de urgência /24H	5	Importante
Número médio de episódios de urgência /24H	5	Importante
Número médio de micções /24H	5	Importante
<b>Medidas de Segurança</b>		
Descontinuação por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

**Nota:** Os *outcomes* são quantificados numa escala de 1 a 9, de acordo com a metodologia GRADE, com o objetivo de hierarquizar a sua importância



## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Evidência apresentada para a subpopulação de doentes previamente tratados e sem resposta ou intolerância a antimuscarínicos

A empresa apresentou dados relativos aos estudos realizados com mirabegrom (Tabela 4).

Tabela 4 – Estudos realizados para avaliar mirabegrom

Estudo	População incluída	Desenho do estudo	Tratamento
SCORPIO	Adultos com síndrome de BH (≈50% tratada previamente com antimuscarínicos)	Fase III, aleatorizado, dupla ocultação	Mirabegrom 50 mg Mirabegrom 100 mg Tolterodina LP 4 mg* Placebo
TAURUS	Adultos com síndrome de BH (≈80% participaram em ensaios de fase III de mirabegrom)	Fase III, aleatorizado, dupla ocultação	Mirabegrom 50 mg Mirabegrom 100 mg Tolterodina LP 4 mg*
ARIES	Adultos com síndrome de BH (≈60% tratada previamente com antimuscarínicos)	Fase III, aleatorizado, dupla ocultação	Mirabegrom 50 mg Mirabegrom 100 mg Placebo
CAPRICORN	Adultos com síndrome de BH (≈50% tratada previamente com antimuscarínicos)	Fase III, aleatorizado, dupla ocultação	Mirabegrom 50 mg Mirabegrom 25 mg Placebo

BH: bexiga hiperativa; LP: libertação prolongada;

\*O braço de tolterodina LP 4 mg foi incluído com o objetivo de contextualizar os resultados de mirabegrom 50 mg face a placebo. Porém, o protocolo inicial do estudo não previu nenhuma análise formal entre ambos, nem esta foi conduzida após a conclusão do estudo.

De forma a conseguir responder ao solicitado a empresa efetuou uma análise agregada dos doentes que tinham realizado tratamento prévio e resposta inadequada aos antimuscarínicos e outra análise para os doentes com intolerância aos antimuscarínicos.

A empresa apresentou dados agregados dos estudos SCORPIO, ARIES e CAPRICORN.

A tabela 5 mostra quais foram os *outcomes* que foi possível considerar para a avaliação da subpopulação.

Tabela 5 – *Outcomes* possíveis de analisar na análise efetuada

Medida de avaliação	Doentes com BH previamente tratados com antimuscarínicos,		
	Mas sem resposta a esta classe de fármacos ou com EA que levaram a que a terapêutica fosse descontinuada	Mas sem resposta a esta classe de fármacos	Mas com EA que levaram a que a terapêutica fosse descontinuada
<b>Eficácia</b>			
Número médio de micções /24H	-	SCORPIO, ARIES e CAPRICORN [19]	SCORPIO, ARIES e CAPRICORN [19]
Número médio de episódios de urgência /24H	SCORPIO, ARIES e CAPRICORN [23]	-	-
Número médio de episódios de incontinência de urgência /24H	SCORPIO, ARIES e CAPRICORN [23]	-	-
Número médio de micções noturnas	SCORPIO, ARIES e CAPRICORN [23]	-	-
Valor médio escala de sintomas	-	SCORPIO, ARIES e CAPRICORN [24]	SCORPIO, ARIES e CAPRICORN [24]
Valor médio escala de qualidade de vida relacionada com bexiga hiperativa	-	SCORPIO, ARIES e CAPRICORN [24]	SCORPIO, ARIES e CAPRICORN [24]
<b>Segurança</b>			
Número de reações adversas relacionadas com o medicamento	SCORPIO, ARIES e CAPRICORN [23]	-	-
Número de reações adversas graves relacionadas com o medicamento	SCORPIO, ARIES e CAPRICORN [23]	-	-
Número de doentes que interromperam tratamento por toxicidade	SCORPIO, ARIES e CAPRICORN [23]	-	-

BH: bexiga hiperativa

O mirabegrom apresentou um número significativamente menor de **micções nas 24H**, quer seja nos doentes sem resposta aos antimuscarínicos (Tabela 6) quer seja nos doentes intolerantes aos antimuscarínicos (Tabela 7).

**Tabela 6 – Número de micções nas 24H nos doentes sem resposta aos antimuscarínicos**

	Placebo (n= 466)	Mirabegrom 50 mg (n= 464)
Valor inicial, média (DP)	11,60 (0,142)	11,67 (0,142)
Diferença ajustada face ao valor inicial, média (EP)	-0,86 (0,115)	-1,54 (0,116)
Diferença face a placebo, média (IC95%)	-	-0,67 (-0,99; -0,36)

BH: bexiga hiperativa; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; FAS: *full analysis set*;

IC95: intervalo de confiança a 95%; Nota: Resultados na última visita, na população FAS.

**Tabela 7 - Número de micções nas 24H nos doentes intolerantes aos antimuscarínicos**

	Placebo (n= 185)	Mirabegrom 50 mg (n= 173)
Valor inicial, média (DP)	11,55 (0,187)	11,70 (0,223)
Diferença ajustada face ao valor inicial, média (EP)	-0,93 (0,183)	-1,81 (0,190)
Diferença face a placebo, média (IC95%)	-	-0,88 (-1,40; -0,37)

BH: bexiga hiperativa; DP: desvio padrão; EA: eventos adversos; EP: erro padrão; FAS: *Full analysis set*;

IC95: intervalo de confiança a 95%; Nota: Resultados na última visita, na população FAS.

O mirabegrom apresentou um número significativamente menor de **episódios de urgência nas 24H**, quer seja nos doentes sem resposta aos antimuscarínicos quer seja nos doentes intolerantes aos antimuscarínicos (Tabela 8).

**Tabela 8 – Episódios de urgência nas 24H nos doentes sem resposta ou intolerantes aos antimuscarínicos**

	Placebo (n= 570)	Mirabegrom 50 mg (n= 553)
Valor inicial, média (DP)	6,03 (3,71)	6,36 (3,82)
Diferença ajustada face ao valor inicial, média (EP)	-0,86 (0,15)	-2,08 (0,15)
Diferença face a placebo, média (IC95%)	-	-1,22 (-1,62; -0,81)

BH: bexiga hiperativa; DP: desvio padrão; EA: eventos adversos; EP: erro padrão; FAS: *full analysis set*;

IC95: intervalo de confiança a 95%; Nota: Resultados na última visita, na população FAS.

O mirabegrom apresentou um número significativamente menor de **episódios de incontinência de urgência nas 24H**, quer seja nos doentes sem resposta aos antimuscarínicos quer seja nos doentes intolerantes aos antimuscarínicos (Tabela 9).

Tabela 9 – Episódios de incontinência de urgência nas 24H nos doentes sem resposta ou intolerantes aos antimuscarínicos

	Placebo (n= 400)	Mirabegrom 50 mg (n= 398)
Valor inicial, média (DP)	2,70 (2,50)	2,64 (2,36)
Diferença ajustada face ao valor inicial, média (EP)	-0,85 (0,10)	-1,46 (0,10)
Diferença face a placebo, média (IC95%)	-	-0,61 (-0,89; -0,34)

BH: bexiga hiperativa; DP: desvio padrão; EA: eventos adversos; EP: erro padrão; FAS: *full analysis set-incontinence*; IC95: intervalo de confiança a 95%; Nota: Resultados na última visita, na população FAS-I.

O mirabegrom apresentou um número significativamente menor de **micções noturnas**, quer seja nos doentes sem resposta aos antimuscarínicos quer seja nos doentes intolerantes aos antimuscarínicos (Tabela 10).

Tabela 10 – Número médio de micções noturnas nos doentes sem resposta ou intolerantes aos antimuscarínicos

	Placebo (n= 570)	Mirabegrom 50 mg (n= 553)
Valor inicial, média (DP)	1,85 (1,39)	1,92 (1,44)
Diferença ajustada face ao valor inicial, média (EP)	-0,26 (0,05)	-0,43 (0,05)
Diferença face a placebo, média (IC95%)	-	-0,16 (-0,29; -0,03)

BH: bexiga hiperativa; DP: desvio padrão; EA: eventos adversos; EP: erro padrão; FAS: *full analysis set*; IC95: intervalo de confiança a 95%; Nota: Resultados na última visita, na população FAS.

O mirabegrom apresentou uma proporção maior de resposta na **escala de sintomas**, nos doentes sem resposta aos antimuscarínicos (Tabela 11) e nos doentes intolerantes aos antimuscarínicos (tabela 12).

Tabela 11 – Proporção dos doentes com resposta na escala de sintomas nos doentes sem resposta aos antimuscarínicos

	Placebo	Mirabegrom 50 mg
<b>Escala de incómodo devido a sintomas de BH</b>		
Doentes com resposta*, n/N (%)	226 / 434 (52,1)	286 / 436 (65,6)
OR (IC95%) – mirabegrom versus placebo	1,71 (1,28; 2,28)	
<b>Subescala – Lidar</b>		
Doentes com resposta*, n/N (%)	207 / 436 (47,5)	269 / 436 (61,7)
OR (IC95%) – mirabegrom versus placebo	1,86 (1,40; 2,48)	

	Placebo	Mirabegrom 50 mg
<b>Subescala – Preocupação</b>		
Doentes com resposta*; n/N (%)	213 / 437 (48,7)	266 / 436 (61,0)
OR (IC95%) – mirabegrom versus placebo	1,88 (1,40; 2,54)	
<b>Subescala – Social</b>		
Doentes com resposta*; n/N (%)	133 / 437 (30,4)	149 / 436 (34,2)
OR (IC95%) – mirabegrom versus placebo	1,31 (0,92; 1,87)	
<b>Subescala – Sono</b>		
Doentes com resposta*; n/N (%)	188 / 437 (43,0)	227 / 436 (52,1)
OR (IC95%) – mirabegrom versus placebo	1,46 (1,09; 1,96)	

BH: bexiga hiperativa; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; FAS: *full analysis set*; IC95: intervalo de confiança a 95%; OAB-q SF: *Overactive Bladder Questionnaire-Short Form*; OR: *odds ratio*; \*Resposta definida como um aumento  $\geq 10$  pontos; Nota: Resultados na última visita, na população FAS.

**Tabela 12 – Proporção dos doentes com resposta na escala de sintomas nos doentes intolerantes aos antimuscarínicos**

	Placebo	Mirabegrom 50 mg
<b>Escala de incómodo devido a sintomas de BH</b>		
Doentes com resposta*, n/N (%)	95 / 175 (54,3)	112 / 163 (68,7)
OR (IC95%) – mirabegrom versus placebo	1,97 (1,24; 3,14)	
<b>Subescala – Lidar</b>		
Doentes com resposta*, n/N (%)	89 / 174 (51,1)	100 / 163 (61,3)
OR (IC95%) – mirabegrom versus placebo	1,47 (0,93; 2,32)	
<b>Subescala – Preocupação</b>		
Doentes com resposta*, n/N (%)	88 / 174 (50,6)	98 / 163 (60,1)
OR (IC95%) – mirabegrom versus placebo	1,51 (0,94; 2,43)	
<b>Subescala – Social</b>		
Doentes com resposta*, n/N (%)	54 / 174 (31,0)	64 / 163 (39,3)
OR (IC95%) – mirabegrom versus placebo	1,33 (0,77; 2,29)	
<b>Subescala – Sono</b>		
Doentes com resposta*, n/N (%)	78 / 174 (44,8)	86 / 163 (52,8)
OR (IC95%) – mirabegrom versus placebo	1,31 (0,82; 2,10)	

BH: bexiga hiperativa; DP: desvio padrão; EA: eventos adversos; EP: erro padrão; FAS: *full analysis set*; IC95: intervalo de confiança a 95%; OAB-q SF: *Overactive Bladder Questionnaire-Short Form*; OR: *odds ratio*; \*Resposta definida como um aumento  $\geq 10$  pontos; Nota: Resultados na última visita, na população FAS.

O mirabegrom apresentou uma proporção maior de resposta na **qualidade de vida**, nos doentes sem resposta aos antimuscarínicos (Tabela 13 e 15) e nos doentes intolerantes aos antimuscarínicos (Tabela 14 e 16).

**Tabela 13 – Proporção dos doentes com resposta na qualidade de vida na escala OAB-q SF nos doentes sem resposta aos antimuscarínicos**

	Placebo	Mirabegrom 50 mg
<b>Doentes com uma melhoria <math>\geq 10</math> pontos</b>		
Doentes com resposta, n/N (%)	192 / 436 (44,0)	257 / 436 (58,9)
OR (IC95%) – mirabegrom versus placebo	2,05 (1,53; 2,76)	

BH: bexiga hiperativa; FAS: *full analysis set*; IC95: intervalo de confiança a 95%; OAB-q SF: *Overactive Bladder Questionnaire-Short Form*; OR: *odds ratio*; QVRS: qualidade de vida relacionada com a saúde; Nota: Resultados na última visita, na população FAS.

Tabela 14 – Proporção dos doentes com resposta na qualidade de vida na escala OAB-q SF nos doentes intolerantes aos antimuscarínicos

	Placebo	Mirabegrom 50 mg
Doentes com uma melhoria $\geq 10$ pontos		
Doentes com resposta, n/N (%)	80 / 174 (46,0)	93 / 163 (57,1)
OR (IC95%) – mirabegrom versus placebo	1,54 (0,96; 2,47)	

BH: bexiga hiperativa; FAS: *full analysis set*; IC95: intervalo de confiança a 95%; OAB-q SF: *Overactive Bladder Questionnaire-Short Form*; OR: *odds ratio*; QVRS: qualidade de vida relacionada com a saúde; Nota: Resultados na última visita, na população FAS.

Tabela 15 – Proporção dos doentes com resposta na qualidade de vida na escala TS VAS nos doentes sem resposta aos antimuscarínicos

	Placebo	Mirabegrom 50 mg
Doentes com uma melhoria $\geq 1$ ponto		
Doentes com resposta, n/N (%)	176 / 429 (41,0)	210 / 409 (51,3)
OR (IC95%) – mirabegrom versus placebo	1,74 (1,26; 2,41)	

BH: bexiga hiperativa; FAS: *full analysis set*; IC95: intervalo de confiança a 95%; OR: *odds ratio*; QVRS: qualidade de vida relacionada com a saúde; TS-VAS: *Treatment Satisfaction Visual Analogue Scale*; Nota: Resultados na última visita, na população FAS.

Tabela 16 – Proporção dos doentes com resposta na qualidade de vida na escala TS VAS nos doentes intolerantes aos antimuscarínicos

	Placebo	Mirabegrom 50 mg
Doentes com uma melhoria $\geq 1$ ponto		
Doentes com resposta, n/N (%)	69 / 168 (41,1)	86 / 155 (55,5)
OR (IC95%) – mirabegrom versus placebo	2,16 (1,28; 3,64)	

BH: bexiga hiperativa; FAS: *full analysis set*; IC95: intervalo de confiança a 95%; OR: *odds ratio*; QVRS: qualidade de vida relacionada com a saúde; TS-VAS: *Treatment Satisfaction Visual Analogue Scale*; Nota: Resultados na última visita, na população FAS.

A tabela 17 mostra os resultados relativos à segurança.

Tabela 17 – Resumo dos resultados de segurança

	Placebo (n= 570)	Mirabegrom 50 mg (n= 553)
Número de doentes com EA, n (%)	306 (53,7)	277 (50,1)
Número de doentes com EA graves, n (%)	12 (2,1)	13 (2,4)
Número de doentes que interromperam tratamento por EA, n (%)	18 (3,2)	30 (5,4)

BH: bexiga hiperativa; EA: eventos adversos

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

Para a subpopulação 2 – Doentes tratados com antimuscarínicos, sem resposta adequada ou intolerantes aos antimuscarínicos, existiu evidência sugestiva de benefício relativamente aos melhores cuidados de suporte nos seguintes *outcomes* de eficácia:

- ✓ Qualidade de Vida
- ✓ Escala validada de sintomas
- ✓ Número médio de micções noturnas /24H
- ✓ Número médio de episódios de incontinência de urgência /24H
- ✓ Número médio de episódios de urgência /24H
- ✓ Número médio de micções /24H

Nos *outcomes* de segurança não existiu evidência de problemas significativos relativo à interrupção do tratamento por eventos adversos, eventos adversos graves ou eventos adversos.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência é baixa uma vez que a avaliação é baseada numa análise não prevista de subgrupos de doentes incluídos nos estudos.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de mirabegrom no *“Tratamento sintomático da urgência, da frequência de micção aumentada e/ou da incontinência por imperiosidade, que podem ocorrer em doentes adultos com síndrome de bexiga hiperativa”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED, I.P. previam a avaliação do benefício adicional de mirabegrom numa subpopulação de doentes sem tratamento prévio, em comparação com a utilização de antimuscarínicos e numa subpopulação de doentes com tratamento prévio e sem resposta adequada ou intolerância a antimuscarínicos, em comparação com melhores cuidados de suporte. Durante o processo a empresa restringiu a avaliação a esta última subpopulação.

Constatou-se que a empresa submeteu uma análise de dados relativos aos estudos existentes com mirabegrom nos doentes que realizaram antimuscarínicos sem eficácia ou intolerantes a essa terapêutica, incluindo resultados dos estudos SCORPIO, ARIES e CAPRICORN.

Na análise efetuada o mirabegrom apresentou dados sugestivos de eficácia nos *outcomes*: Qualidade de Vida, Escala validada de sintomas, Número médio de micções noturnas /24H, Número médio de episódios de incontinência de urgência /24H, Número médio de episódios de urgência /24H e Número médio de micções /24H.

Na análise efetuada não foram evidenciados problemas significativos de segurança.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de mirabegrom no *“Tratamento sintomático da urgência, da frequência de micção aumentada e/ou da incontinência por imperiosidade, nos doentes adultos com síndrome de bexiga hiperativa (BH), previamente tratados com antimuscarínicos e que deixaram de ser elegíveis para esta classe farmacológica (antimuscarínicos)”*.

Concluiu-se que o mirabegrom apresenta sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável nos doentes previamente tratados e sem resposta ou intolerantes aos antimuscarínicos, em comparação com os melhores cuidados de suporte.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Análise de dados relativos aos estudos existentes com mirabegrom nos doentes que realizaram antimuscarínicos sem eficácia ou intolerantes a essa terapêutica, incluindo resultados dos estudos SCORPIO, ARIES e CAPRICORN.
- Na análise efetuada o mirabegrom apresentou dados sugestivos de eficácia nos *outcomes* Qualidade de Vida, Escala validada de sintomas, Número médio de micções noturnas /24H, Número médio de episódios de incontinência de urgência /24H, Número médio de episódios de urgência /24H e Número médio de micções /24H.
- Na análise efetuada não foram evidenciados problemas significativos de segurança.



## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento mirabegrom na indicação de tratamento sintomático da urgência, da frequência de micção aumentada e/ou da incontinência por imperiosidade, que podem ocorrer em doentes adultos com síndrome de bexiga hiperativa (BH), na subpopulação de doentes com tratamento prévio e sem resposta adequada ou intolerância a antimuscarínicos.

O comparador considerado foi melhores cuidados de suporte (MCS), estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2021).

A população de doentes considerada no modelo económico está conforme a subpopulação acima mencionada e conforme avaliação farmacoterapêutica (CE-CATS, 2021).

A perspetiva dos custos adotada no caso de referência é a do Serviço Nacional de Saúde. O horizonte temporal utilizado foi de 5 anos que, atendendo à idade inicial dos doentes no modelo económico (59 anos), foi considerado suficientemente longo para captar todos os custos e consequências ao longo da vida de doentes adultos com sintomas de urgência urinária, frequência de micção aumentada e/ou da incontinência por imperiosidade, com diagnóstico de BH, tratados previamente com anti muscarínicos mas sem resposta a esta classe de fármacos ou com eventos adversos que levaram a que a terapêutica fosse descontinuada. Horizontes temporais de 2 e 10 anos foram considerados em análise de cenários. A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

Um modelo de custo-efetividade apresentado esta baseado num modelo coorte de Markov cujos estadios estão ligados à gravidade dos sintomas caracterizada em cinco níveis para duas coortes distintas: doentes com sintomas de micção (de Nivel 1, ate 8 miccoes; a Nivel 5, mais de 14 miccoes) e doentes com sintomas de incontinência (de Nivel 1, de 0 episódios de incontinência; a Nivel 5, mais de 3 episódios de incontinência) em 24 horas. Foi apresentada informação muito reduzida e vaga sobre os procedimentos de validação do modelo e da sua estrutura. A distribuição pelos níveis de gravidade usada no modelo baseou-se numa análise conjunta dos doentes dos ensaios SCORPIO, ARIES e CAPRICORN; estudos pivotais da avaliação farmacoterapêutica (CE-CATS, 2021). Ao tratamento de mirabegrom, está associada uma taxa de persistência do tratamento (28,2%) e uma probabilidade de descontinuação a um mês de 6,4%. Após cada mês, os doentes podem ainda ser tratados com toxina



botulínica, com uma probabilidade de 0,4% para o braço de tratamento de mirabegrom e 0,1% no braço de tratamento de MCS. A probabilidade de sucesso após este tratamento é de 79%. A duração considerada para cada ciclo do modelo foi de um mês.

As probabilidades de transição consideradas no modelo para as duas coortes de doentes (doentes com sintomas de micção e doentes com sintomas de incontinência) são estimadas por modelos de regressão linear (regressão logística multinominal ajustado por tratamento, gravidade dos sintomas na baseline (1,2,3,4,5), sexo, idade, gravidade dos sintomas 4 semanas antes, e tratamento\*gravidade dos sintomas 4 semanas antes) aplicados aos dados agrupados dos ensaios clínicos SCORPIO, ARIES e CAPRICORN, e cujos resultados são incluídos no modelo eletrónico do estudo. Não foi apresentada informação sobre a avaliação e qualidade do ajustamento estatístico dos modelos de regressão aplicados. As probabilidades de transição estimadas para os níveis 4 e 5 são providos de incerteza substancial, pelo que se questiona a adequabilidade dos dados utilizados para modelar transições para estes níveis. As probabilidades de transição são estimadas para os três primeiros meses; sendo que a partir do 3º mês, são usadas as probabilidades de transição do 2º para o 3º mês.

As características basais das coortes à entrada no modelo baseiam-se nas características dos doentes dos ensaios SCORPIO, ARIES e CAPRICORN. Idade média: 59,25 anos; 72% mulheres.

A informação agregada dos 3 ensaios permitiu caracterizar a gravidade dos sintomas em cinco níveis, usando os seguintes dados: i. Número médio de micções / 24h; ii. Número médio de episódios de urgência / 24h; iii. Número médio de micções noturnas; iv. Valor médio escala de sintomas; v. Valor médio escala de qualidade de vida relacionada com bexiga hiperativa. Contudo, no caso das medidas de avaliação “número médio de micções / 24h”, “valor médio escala de sintomas” e “valor médio escala de qualidade de vida relacionada com bexiga hiperativa”, os dados disponíveis para os doentes com BH previamente tratados com anti muscarínicos foram avaliados separadamente em: doentes sem resposta ao tratamento prévio com anti muscarínicos; e doentes que descontinuaram anti muscarínicos devido a efeitos adversos.

Não foram incluídos eventos adversos resultantes da terapêutica. A justificação para a não inclusão de eventos adversos resultantes da terapêutica baseou-se no facto de se terem verificado poucos casos de doentes com eventos adversos graves nos 3 ensaios clínicos considerados.

As utilidades utilizadas no modelo económico foram baseadas no instrumento EQ-5D-3L, cujos dados foram recolhidos nos ensaios clínicos SCORPIO, ARIES e CAPRICORN no momento inicial (baseline) e às 4, 8 e 12 semanas após o início dos estudos. As tarifas usadas para calcular as utilidades foram as portuguesas, o que se encontra de acordo com as OMEAETS (Perelman et al. 2019). Um modelo de regressão linear (ajustado por tratamento, valor baseline das utilidades, sexo, idade, gravidade de sintomas de micção à semana 12 (1,2,3,4,5) e gravidade de sintomas de incontinência à semana 12 (1,2,3,4,5)) foi utilizado para estimar a diferença da baseline para a semana 12 em termos de utilidades. As utilidades iniciais para os doentes dos 2 braços de tratamento (mirabegrom, 0,57, SE=0,13; MCS 0,57, SE=0,14) e para os doentes que descontinuaram tratamento com anti muscarínicos (0,57, SE=0,14). As utilidades medias por nível de gravidade de cada sintoma, no braço de tratamento com mirabegrom e MCS também foram estimadas. Novamente, não foi apresentada informação sobre a avaliação e qualidade do ajustamento estatístico dos modelos de regressão aplicados. Não foi apresentada informação sobre missing data. Questiona-se a adequabilidade dos dados utilizados para modelar utilidades para todos os níveis e para as duas coortes de doentes (doentes com sintomas de micção e doentes com sintomas de incontinência).

Os custos diretos considerados no modelo incluíram os custos de aquisição de mirabegrom; custos farmacológicos com terapêuticas subsequentes; e custos de monitorização da doença. Não foram incluídos os custos de eventos adversos pelo facto do TAIM considerar a percentagem de casos com eventos adversos muito reduzida (2,4%).

No que toca aos custos com terapêuticas subsequentes o modelo considera que os doentes são sujeitos a um tratamento com a um tratamento subsequente com toxina botulínica A, a cada 6 meses, após o sucesso de uma primeira injeção. Em relação aos custos de monitorização da doença foram considerados custos com consultas de urologia e de medicina geral e familiar para monitorização dos doentes. As fontes de informação para valoração dos recursos é adequado e está de acordo com as Orientações Metodológicas de 2019 (Perelman et al., 2019).

A CE-CATS não considera o estudo adequado para a tomada de decisão na sua completude, concluindo que o tratamento não é custo-efetivo no contexto português, devendo o seu financiamento ser condicional a uma redução do seu preço. Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos: a estrutura do modelo de decisão apresentada é complexa e os dados disponíveis são considerados limitados para informar todos os estadios e transições entre estadios. Não foi apresentada informação sobre a

## Betmiga (Mirabegrom)

avaliação e qualidade do ajustamento estatístico dos modelos de regressão aplicados e sua adequabilidade para modelar as probabilidades de transição e utilidades, respetivamente. Subsequentemente, os resultados de custo-efetividade apresentam incerteza substancial relacionada com os coeficientes dos modelos de regressão para a estimação de probabilidades de transição e de utilidades, nomeadamente, os que afetam os níveis mais altos dos sintomas de micção e incontinência.

No seguimento desta recomendação pela CE-CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 11. Conclusões

Após avaliação, concluiu-se que Betmiga (mirabegrom) apresenta sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação *“Tratamento sintomático da urgência, da frequência de micção aumentada e/ou da incontinência por imperiosidade, que podem ocorrer em doentes adultos com síndrome de bexiga hiperativa (BH), previamente tratados com antimuscarínicos e que deixaram de ser elegíveis para esta classe farmacológica (antimuscarínicos)”*, em relação a melhores cuidados de suporte.

Após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

1. Ali, M., S. Grogan, S. Powell, L. Staniford, J. Nazir, M. Landeira, P. J. O. Covernton, A. Jaggi, F. Fatoye, and M. Holt. 2019. 'Qualitative Analysis of Factors Influencing Patient Persistence and Adherence to Prescribed Overactive Bladder Medication in UK Primary Care', *Adv Ther*, 36: 3110-22.
2. Astellas. 2011. 'Integrated Summary of Efficacy (ISE) - MAGIC (data on file)'.
3. Astellas. 2012. 'Mirabegron (YM178) ISS/SCS - Ad-Hoc (data on file)'.
4. Astellas. 2016. 'NMA/ NMR results – Combination vs. OAB pharmacological treatments (data on file)'.
5. Astellas. 2020. 'MIRABEGRON (YM178) DATABASE - INTEGRATED PHASE 3 STUDIES (data on file)'.
6. Batista, J. E., H. Kölbl, S. Herschorn, T. Rechberger, J. Cambroner, M. Halaska, A. Coppell, M. Kaper, M. Huang, and E. Siddiqui. 2015. 'The efficacy and safety of mirabegron compared with solifenacin in overactive bladder patients dissatisfied with previous antimuscarinic treatment due to lack of efficacy: results of a noninferiority, randomized, phase IIIb trial', *Ther Adv Urol*, 7: 167-79.
7. Chapple, C. R., S. A. Kaplan, D. Mitcheson, J. Klecka, J. Cummings, T. Drogendijk, C. Dorrepaal, and N. Martin. 2013. 'Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a  $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder', *Eur Urol*, 63: 296-305.
8. Chen, H. L., T. C. Chen, H. M. Chang, Y. S. Juan, W. H. Huang, H. F. Pan, Y. C. Chang, C. M. Wu, Y. L. Wang, and H. Y. Lee. 2018. 'Mirabegron is alternative to antimuscarinic agents for overactive bladder without higher risk in hypertension: a systematic review and meta-analysis', *World J Urol*, 36: 1285-97.
9. Correia, S., P. Dinis, F. Rolo, and N. Lunet. 2009. 'Prevalence, treatment and known risk factors of urinary incontinence and overactive bladder in the non-institutionalized Portuguese population', *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 20: 1481-9.
10. Coyne, K. S., C. C. Sexton, V. Vats, C. Thompson, Z. S. Kopp, and I. Milsom. 2011. 'National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age', *Urology*, 77: 1081-7.
11. EAU. 2021a. 'EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4 [Management of Non-neurogenic Male LUTS]', European Association of Urology. <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>.
12. EAU. 2021b. 'EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4 [Non-neurogenic Female LUTS]', European Association of Urology. <https://uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts/>.
13. INE. 2020. 'INE. População média anual residente (Série longa, início 1971 - N.º) por Sexo e Idade. Instituto Nacional Estatística', Accessed 20 julho 2021. [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0002721&contexto=bd&selTab=tab2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0002721&contexto=bd&selTab=tab2).
14. Kato, D., S. Uno, J. Van Schyndle, A. Fan, and T. Kimura. 2017. 'Persistence and adherence to overactive bladder medications in Japan: A large nationwide real-world analysis', *Int J Urol*, 24: 757-64.
15. Kelleher, C., Z. Hakimi, R. Zur, E. Siddiqui, K. Maman, S. Aballéa, J. Nazir, and C. Chapple. 2018. 'Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis', *Eur Urol*, 74: 324-33.
16. Kinjo, M., Y. Sekiguchi, Y. Yoshimura, and K. Nutahara. 2018. 'Long-term Persistence with Mirabegron versus Solifenacin in Women with Overactive Bladder: Prospective, Randomized Trial', *Low Urin Tract Symptoms*, 10: 148-52.
17. Lightner, D. J., A. Gomelsky, L. Souter, and S. P. Vasavada. 2019. 'Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019', *J Urol*, 202: 558-63.
18. Maserejian, N. N., V. A. Minassian, S. Chen, S. A. Hall, J. B. McKinlay, and S. L. Tennstedt. 2014. 'Treatment status and risk factors for incidence and persistence of urinary incontinence in women', *Int Urogynecol J*, 25: 775-82.
19. Milsom, I., P. Abrams, L. Cardozo, R. G. Roberts, J. Thüroff, and A. J. Wein. 2001. 'How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study', *BJU Int*, 87: 760-6.

20. Nazir, J., Z. Hakimi, F. Guelfucci, A. Khemiri, F. Fatoye, A. M. M. Blázquez, and M. H. González. 2018. 'A retrospective study of treatment persistence and adherence to mirabegron versus antimuscarinics, for the treatment of overactive bladder in Spain', *BMC Urol*, 18: 76.
21. Nitti, V. W., V. Khullar, P. van Kerrebroeck, S. Herschorn, J. Cambroner, J. C. Angulo, M. B. Blauwet, C. Dorrepaal, E. Siddiqui, and N. E. Martin. 2013. '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*, 67: 619-32.
22. Rossanese, M., G. Novara, B. Challacombe, A. Iannetti, P. Dasgupta, and V. Ficarra. 2015. 'Critical analysis of phase II and III randomised control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist (Mirabegron) for overactive bladder (OAB)', *BJU Int*, 115: 32-40.
23. Song, Y. S., H. Y. Lee, J. J. Park, and J. H. Kim. 2021. 'Persistence and Adherence of Anticholinergics and Beta-3 Agonist for the Treatment of Overactive Bladder: Systematic Review and Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis', *J Urol*, 205: 1595-604.
24. Wagg, A., G. Compion, A. Fahey, and E. Siddiqui. 2012. 'Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience', *BJU Int*, 110: 1767-74.
25. Wagg, A., B. Franks, B. Ramos, and T. Berner. 2015. 'Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada', *Can Urol Assoc J*, 9: 343-50.
26. Wagg, A. S., S. Foley, J. Peters, J. Nazir, L. Kool-Houweling, and L. Scrine. 2017. 'Persistence and adherence with mirabegron vs antimuscarinics in overactive bladder: Retrospective analysis of a UK General Practice prescription database', *Int J Clin Pract*, 71.