

Mirabegrona para o tratamento da
disfunção de armazenamento em
pacientes com bexiga neurogênica

novembro/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Mirabegrona para o tratamento da
disfunção de armazenamento em
pacientes com bexiga neurogênica

Brasília – DF
2019



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM
SAÚDE – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS



LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo pico.....	16
Quadro 2: Valores médios de I-QoL obtidos ao início e após quatro semanas por Krhut et al., 2017.....	20
Quadro 3: Parâmetros de custo e utilidade e a RCEI para a mirabegrona em relação ao placebo, para bexiga neurogênica.....	21
Quadro 4. Custos unitários, mensal e anual dos antimuscarínicos e da mirabegrona.....	24
Quadro 5. Estimativa da população elegível no ano de 2020 e incremento populacional até 2024, de acordo com condição neurogênica.....	25
Quadro 6. Estimativa de custo com a incorporação da mirabegrona para o tratamento de pacientes com bexiga neurogênica entre anos de 2020 a 2024.....	25
Quadro 7. Cenário da estimativa de custo com a incorporação dos antimuscarínicos e mirabegrona para o tratamento de pacientes com bexiga neurogênica dos anos de 2020 a 2024.....	27
Quadro 8: Estratégias de busca de evidências da mirabegrona em base de dados.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais condições neurogênicas, por localização, que podem afetar o funcionamento do trato urinário inferior.....	9
Tabela 2 - Principais características dos estudos incluídos.....	38
Tabela 3 - Características dos participantes inclusos nos estudos selecionados.....	39
Tabela 4 - Principais desfechos de eficácia e segurança para a mirabegrona reportados pelos estudos selecionados.....	40



SUMÁRIO

1. CONTEXTO	4
2. APRESENTAÇÃO	6
3. RESUMO EXECUTIVO	7
4. CONDIÇÃO CLÍNICA	9
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
4.2 Tratamento recomendado	10
5. A TECNOLOGIA	12
5.1 Descrição	12
5.2 Ficha técnica	12
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	15
6.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA	15
6.2 PERGUNTA	15
6.3 RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	16
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	20
7.1. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA	21
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	23
8.1. PARÂMETROS GERAIS	23
8.2. CENÁRIO BASE	25
8.2. CENÁRIO ALTERNATIVO	26
9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	28
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	29
11. CONSIDERAÇÕES GERAIS	30
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	31
REFERÊNCIAS	32



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foram publicados no Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da mirabegrona para disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A necessidade desta avaliação foi sugerida pelo grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de bexiga neurogênica em 02 de maio de 2017.



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Mirabegrona

Indicação: Disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica.

Introdução: A bexiga neurogênica é um termo aplicado ao mau funcionamento da bexiga urinária e do esfíncter urinário, devido à disfunção neurológica que resulta de trauma, doença ou lesão interna ou externa. Alguns pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior apresentam sintomas que se relacionam com o armazenamento prejudicado de urina, como o aumento da frequência de micção, urgência urinária e incontinência urinária.

Pergunta: Qual a eficácia e a segurança da mirabegrona para disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica?

Evidências científicas: Na busca de evidências, foram recuperadas 121 referências, das quais três estudos foram incluídos, sendo um ECR e duas séries de casos. Quanto à qualidade metodológica, as séries de casos apresentaram alto risco de viés, enquanto o ECR apresentou risco de viés incerto, uma vez que o artigo não descreve como foi realizada a alocação e cegamento dos participantes e avaliadores.

Avaliação econômica: Considerando-se os custos da mirabegrona e o resultado de qualidade de vida fornecido por um dos estudos incluídos e dados de expectativa de vida global de pacientes com trauma de coluna, obteve-se a estimativa de anos de vida ajustados por qualidade (do inglês, *Quality Adjusted Life Years* – QALY) para esta população. Construiu-se um modelo determinístico comparando a mirabegrona e o placebo. Observou-se que mirabegrona, em dose de 50 mg, foi a estratégia dominada, com razão de custo-efetividade incremental de R\$ 471,89/QALY/mês. Na análise de sensibilidade observou-se que, independentemente do ganho de utilidade promovido pela mirabegrona, esta sempre foi a estratégia dominada.

Avaliação de impacto orçamentário: A Análise de impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos (2020-2024). O custo do tratamento limitou-se ao valor de aquisição dos medicamentos obtidos do Banco de Preços em Saúde. Dada a ausência de dados específicos para indivíduos com bexiga neurogênica, foram consideradas as quatro principais causas de bexiga neurogênica: doença de Parkinson, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral e danos na coluna vertebral. No cenário base, considerou-se a incorporação apenas da mirabegrona. Deste modo, a estimativa de impacto orçamentário, decorrente da



incorporação da mirabegrona, após cinco anos, foi de R\$ 11.273.255.511,53. Cenário alternativo foi elaborado considerando as porcentagens de uso dos agentes antimuscarínicos obtidas de uma publicação do Sistema de Saúde Inglês (NHS). Com isso, a estimativa de impacto orçamentário neste cenário decorrente da incorporação dos antimuscarínicos e mirabegrona seria de R\$ 2.095.249.966,02 no primeiro ano de incorporação. Após cinco anos de incorporação esse valor seria de R\$ 10.679.375.762,42 de reais.

Experiência internacional: O CADTH recomenda a mirabegrona apenas para o tratamento de bexiga hiperativa, não havendo recomendação para disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica. O NICE não recomenda o uso da mirabegrona.

Considerações gerais: Os estudos mostraram eficácia da mirabegrona no controle dos sintomas de incontinência em pacientes com dano permanente de coluna vertebral e esclerose múltipla. Porém, cabe salientar que dois desses estudos eram séries de casos sem grupo comparador e um ECR com amostra pequena e com risco de viés incerto. Ademais o impacto orçamentário calculado foi superior a dez bilhões de reais após cinco anos da incorporação. Dessa forma, ainda não existe evidência suficiente que permita a recomendação da mirabegrona para pacientes com bexiga neurogênica.

Recomendação preliminar: A Conitec, em sua 82ª reunião ordinária, no dia 09 de outubro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS da mirabegrona para o tratamento da bexiga neurogênica. Além do aspecto financeiro, considerou-se, primordialmente, a ausência de benefício clínico significante e baixa qualidade metodológica dos estudos avaliados.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A função normal da bexiga urinária é armazenar e expulsar urina de forma coordenada e controlada. Esta atividade coordenada é regulada pelo sistema nervoso central (SNC) e periférico (1). A bexiga neurogênica é um termo aplicado ao mau funcionamento da bexiga urinária e esfíncter urinário devido à disfunção neurológica que resulta de trauma, doença ou lesão interna ou externa (2, 3).

A natureza do dano ao SNC também é relevante (2, 3). Na população pediátrica, o dano neurológico é, frequentemente, resultado de defeitos congênitos e perinatais, como paralisia cerebral, disrafismo espinhal ou agenesia sacral. Também é possível distinguir entre condições que produzem dano fixo ou estável ao sistema nervoso (por exemplo, acidente vascular cerebral, lesão da medula espinhal e compressão da cauda equina) e aqueles que produzem danos progressivos através de processos que podem ser inflamatórios ou degenerativos. Exemplos de condições progressivas incluem demências, doença de Parkinson, esclerose múltipla e neuropatia periférica (3). A **Tabela 1** abaixo elenca as principais causas neurogênicas de incontinência urinária.

Tabela 1: Principais condições neurogênicas, por localização, que podem afetar o funcionamento do trato urinário inferior.

Tipo de condição/localização	Lesões congênitas e perinatais	Condições adquiridas estáveis	Condições adquiridas progressivas ou degenerativas
Condições cerebrais	Paralisia cerebral	AVC Trauma	Esclerose múltipla Doença de Parkinson Demências
Condições da coluna vertebral suprasacral	Disrafismo espinhal	Trauma na coluna vertebral	Esclerose múltipla Espondilose cervical com mielopatia
Condições em nervos periféricos ou coluna vertebral sacral	Disrafismo espinhal Agenesia sacral Anomalias anorretais	Síndrome de cauda equina Trauma na coluna vertebral Dano em nervo periférico devido a cirurgia pélvica radical	Neuropatia periférica

Fonte: adaptado de NICE (3)



Alguns pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior apresentam sintomas que se relacionam com o armazenamento prejudicado de urina, como o aumento da frequência de micção, urgência urinária e incontinência urinária. Os sintomas de esvaziamento incluem a hesitação, um fluxo urinário lento, a necessidade de esforço durante a micção e retenção urinária. Problemas de armazenamento e esvaziamento também podem surgir em combinação (3).

Os sintomas do trato urinário têm um impacto significativo na qualidade de vida, podendo causar constrangimento, levar ao isolamento social e prejudicar as atividades da vida diária. A gravidade e a natureza da incontinência neurogênica dependem de muitos fatores, incluindo o local, a extensão e a evolução da lesão neurológica. A incontinência pode surgir como resultado da hiperatividade da bexiga, disfunção dos esfíncteres uretrais ou uma combinação dos dois (3).

Também é frequente que as intervenções médicas não restaurem a função urinária normal. A qualidade de vida é afetada pela disfunção miccional e pode ser melhorada pelas condutas médicas utilizadas. No entanto, muitos pacientes terão que lidar com os efeitos colaterais da medicação, com as consequências sociais e psicológicas do uso contínuo de dispositivos absorventes, de cateterismo vesical intermitente ou cateterismo permanente, *slings* e esfíncter artificial (3).

A terapia adequada para a bexiga neurogênica e o resultado de tratamento bem-sucedido são baseados em um diagnóstico preciso por meio de uma história clínica, exame físico, diário miccional, juntamente com uma variedade de exames complementares, incluindo urodinâmica e estudos de imagem (2).

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento farmacológico do fator vesical na disfunção miccional neurogênica é realizado para situações em que há hiperatividade do músculo detrusor. Não há, até o momento, recomendação para o uso de medicamentos para o tratamento da hipoatividade detrusora neurogênica.

O arsenal farmacológico para tratamento da bexiga hiperativa/hiperatividade detrusora envolve medicamentos antimuscarínicos ou anticolinérgicos e os inibidores Beta 3.

4.2.1. Opções terapêuticas disponíveis no Sistema Único de Saúde



Atualmente não há medicamentos incorporados no SUS para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica. No entanto, o SUS dispõe de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específicos para as condições mais prevalentes relacionadas à bexiga neurogênica, como por exemplo os PCDT de Doença de Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica e Doença de Alzheimer.

Além disso, o SUS é composto por profissionais que podem dar a adequada orientação quanto ao tratamento não farmacológico da condição.



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

Os agonistas dos receptores adrenérgicos beta-3 (β 3-AR) melhoram o enchimento vesical, com significativa melhora dos episódios de incontinência urinária (IU) e do número de micções em 24 horas e melhora significativa também da qualidade de vida (4-7). A mirabegrona é um agonista dos receptores adrenérgicos do tipo β 3-AR indicado para o tratamento sintomático da urgência miccional, aumento da frequência de micções e incontinência urinária de urgência (IUU) em adultos com síndrome da bexiga hiperativa(8).

A mirabegrona proporciona relaxamento do músculo liso da bexiga, com maior volume de esvaziamento, diminuindo a frequência das contrações sem esvaziamento, sem afetar a pressão de micção ou urina residual(8).

A mirabegrona não se encontra disponível na lista de tecnologias do SUS, não estando presente nos registros do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e nem na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais mais atualizada (RENAME 2017).

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Mirabegrona

Nome comercial: Myrbetric®

Fabricante: Fabricado por: Avara Pharmaceutical Technologies, Inc., Norman, Oklahoma 73072 EUA. Embalado por: Astellas Pharma Europe B.V., Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, Holanda. Registrado e importado por: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. Av. Guido Caloi, 1935, Bloco B 2º andar – Bairro Santo Amaro – São Paulo – SP.

Indicação aprovada na Anvisa: Tratamento sintomático da urgência miccional, aumento da frequência de micções e incontinência de urgência em adultos com síndrome da bexiga hiperativa.

Indicação proposta pelo demandante: Disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica.



Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada de mirabegrona é de 50 mg uma vez ao dia.

Patente: Sob patente. Estima-se que a expiração da patente se dará em 2022ⁱ.

Contraindicações: Contraindicações extraídas da bula(8):

- 1) Para hipersensibilidade ao princípio ativo ou a quaisquer dos excipientes; e
- 2) Para menores de 18 anos.

Precauções e advertências

- 1) Mirabegrona não foi estudada em pacientes com doença renal em estágio terminal e, portanto, seu uso não é recomendado nessa população de pacientes. Recomenda-se redução da dose para 25 mg em doentes renais graves;
- 2) Mirabegrona não é recomendada em pacientes com insuficiência hepática grave ou moderada;
- 3) Mirabegrona não é recomendada para pacientes hipertensos graves não controlados;
- 4) Deve haver cautela ao administrar mirabegrona em pacientes que tenham histórico de prolongamento do intervalo QT ou que utilizem medicamentos que levem ao prolongamento do intervalo QT;
- 5) Mirabegrona deve ser administrada com cautela em pacientes com obstrução infravesical clinicamente significativa ou em uso de antimuscarínicos;
- 6) Angioedema da face, lábios, língua e/ou laringe tem sido relatado com mirabegrona;
- 7) Gravidez - Categoria C: O uso de mirabegrona não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos;
- 8) Lactação: Mirabegrona não deve ser administrada durante o aleitamento.

Eventos Adversos:

- **Comuns:** infecção do trato urinário, taquicardia, náusea, diarreia, constipação, tontura, dor de cabeça;
- **Incomum:** infecção vaginal, cistite, palpitação, fibrilação atrial, aumento da pressão arterial, dispepsia, gastrite, urticária, erupção cutânea, erupção cutânea macular,

ⁱ Remedy for overactive bladder comprising acetic acid anilide derivative as the active ingredient (CA2503570C; USRE44872E1; US7750029B2; US8835474B2). Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08893>; e <https://patents.google.com/patent/CA2503570>; <https://patents.google.com/patent/USRE44872>; <https://patents.google.com/patent/US7750029>; <https://patents.google.com/patent/US8835474>). Acesso em: 21/08/2018.



erupção cutânea papular, prurido, inchaço das articulações, prurido vulvovaginal, elevação de GGT, elevação de AST, elevação de ALT;

- **Raras:** edema palpebral, edema de lábio, vasculite leucocitoclástica, púrpura, angioedema.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Foi construída estratégia de busca para avaliar a eficácia e a segurança da mirabegrona para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica. Abaixo estão detalhadas a estratégia de busca e os critérios de elegibilidade. O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Ensaio clínico randomizado foi avaliado pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB (9)*, estudos observacionais de coorte pela ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (10) e revisões sistemáticas por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR 2 (11)*.

6.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

6.1.1 MIRABEGRONA

A busca de evidências da mirabegrona foi realizada no dia 14/05/2019, nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no **Apêndice I**.

6.2 PERGUNTA

O objetivo desse PTC é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança da mirabegrona para o tratamento da disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica.

Estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 1**.



Quadro 1 - Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo pico.

População	Indivíduos adultos com incontinência urinária de causas neurológicas (bexiga neurogênica)
Intervenção	Mirabegrona
Comparador	Placebo, antimuscarínicos, não fazer nada.
Desfechos (outcomes)	Capacidade máxima da bexiga, número de episódios de incontinência diária e de episódios de urgência, média de <i>Incontinence Quality of Life</i> (IQoL), escore médio do <i>Patient Perception of Bladder Condition</i> (PPBC), e eventos adversos
Estudos (Study)	Revisões sistemáticas com meta-análise, ECR, estudos observacionais do tipo coorte

Pergunta de Pesquisa: Qual a eficácia e a segurança da mirabegrona para disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica?

Foram recuperadas 121 referências (42 Medline e 79 Embase) por meio das estratégias de busca acima. Dessas, 17 eram duplicatas e foram excluídas. Cento e quatro referências foram avaliadas por meio da leitura de títulos e resumos. Nessa etapa, 69 referências foram excluídas, restando 35 a serem avaliadas pela leitura completa. Por meio da leitura completa dos textos, 32 estudos foram excluídos, dos quais: cinco por tipo de publicação, três por terem apenas o resumo disponível (12-14), um por ser resumo de congresso e ter texto completo disponível (15) e um por ter sido escrita em idioma japonês (16), de modo que os resumos de ambos os estudos não continham as informações necessárias; 13 por tipo de estudo (17-29); nove por tipo de participante (30-38); um por tipo de comparador (39); três por tipo de intervenção (40-42); e um por avaliar a mirabegrona combinada à desmopressina (43). Dessa forma, três estudos foram incluídos, sendo um ECR (44) e duas séries de casos (36, 45). O fluxograma de seleção dos estudos está apresentado no **Apêndice II**.

6.3 RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

6.3.1 Caracterização dos estudos incluídos

As características dos estudos incluídos e dos participantes estão apresentadas nos **Apêndices III (tabela 2) e IV (tabela 3)**.

Krhut et al., 2018 relataram um ECR com 66 adultos com lesão da medula espinhal ou esclerose múltipla e com sintomas de incontinência urinária. Os pacientes foram alocados



aleatoriamente para receber, por 4 semanas, mirabegrona 50 mg/dia ou placebo (Tabela 2). A média de idade de todos participantes foi de 43,74 anos, sendo a maioria do sexo masculino 74% (Tabela 3) (44).

Chen e Kuo, 2018 relataram uma série de casos de 44 adultos com bexiga hiperativa e danos no sistema nervoso central causados por acidente vascular cerebral (AVC), doença de Parkinson e demência em uso de mirabegrona 25 mg (Tabela 2). A idade média dos participantes era de 77,9 anos, sendo a maioria do sexo masculino, e o tempo de seguimento foi de 12 semanas (Tabela 3) (36).

Wollner e Pannek, 2015 descreveram uma série de casos de 15 adultos com hiperatividade detrusora neurogênica devido a dano medular para avaliar a efetividade e segurança da mirabegrona 50 mg por dia (Tabela 2). A idade média dos participantes era de 45 anos, sendo a maioria do sexo masculino, e o tempo de seguimento foi de seis semanas (Tabela 3) (45).

6.3.2 Resultados de eficácia

Os principais desfechos de eficácia dos estudos incluídos (volume cistométrico, volume residual, episódios de urgência, episódios de incontinência, número de absorventes, I-QoL e escore PPBC) e segurança serão relatados por desfecho avaliado. Os referidos desfechos e as características dos estudos incluídos podem ser vistos no **Apêndice V**.

Os resultados primários de volume cistométrico e I-QoL (qualidade de vida), advindos do único estudo comparativo, foram avaliados para o julgamento da qualidade da evidência. A qualidade geral da evidência foi baixa. O julgamento detalhado encontra-se no **Apêndice VI**.

Volume cistométrico

No estudo de **Krhut et al., 2018**, o grupo de pacientes que recebeu mirabegrona 50 mg/dia apresentou aumento do volume cistométrico de 183,50 (DP=121,60) ml na linha de base para 238,81 (DP=150,56) ml após quatro semanas de tratamento. No grupo de pacientes que recebeu placebo houve redução de 210,44 (DP=135,34) ml na linha de base para 167,56 (DP=102,96) ml após 4 semanas de tratamento ($p=0,0610$) (44).

No estudo de **Chen e Kuo, 2018**, ocorreu um aumento do volume cistométrico médio em relação ao baseline de 130,8 (DP = 107,4) ml para 148,9 (DP=80,0) ml em quatro semanas e



para 151,7 (DP=80,1) ml após 12 semanas de uso de mirabegrona, embora esta diferença não tenha apresentado significância estatística (36).

No estudo de **Wollner e Pannek, 2015**, pacientes em uso de mirabegrona tiveram aumento do volume cistométrico médio em relação aos observados na linha de base. No início do estudo, o volume cistométrico médio foi de 365 ml, com aumento para 419 ml após seis semanas de uso de mirabegrona (45).

Volume residual

No estudo de **Chen e Kuo, 2018**, houve redução do volume vesical médio, de 83,4 (DP=92,2) ml na linha de base para 56,8 (DP=61,4) ml após quatro semanas de uso. Entretanto, entre quatro e doze semanas houve aumento do volume residual para 78,8 (DP=113,3) ml. Para nenhuma das análises foi observada diferença com significância estatística (36).

Episódios de incontinência

No estudo de **Wollner e Pannek, 2015**, os pacientes em uso de mirabegrona apresentaram, no *baseline*, uma média de 2,9 episódios de incontinência urinária. Observou-se redução significativa para 1,3 episódios ($p=0,027$) (45).

Incontinence Quality of Life (I-QoL)

No estudo de **Krhut et al., 2018**, observou-se que houve aumento médio dos escores de I-QoL após quatro meses de tratamento no grupo intervenção (mirabegrona), enquanto o grupo controle (placebo) apresentou redução dos escores. Na linha de base, o grupo intervenção teve escore médio de I-QoL de 43,92 (DP=18,04), com aumento para 52,62 (DP=19,5) após quatro semanas. Já no grupo controle, o escore médio de I-QoL foi de 43,4 (DP=24,27) no *baseline*, com redução para 36,78 (DP=24,42) no mesmo período. A diferença nos escores entre os grupos teve significância estatística ($P=0,006$) (44).

Patient Perception of Bladder Condition (PPBC)

No estudo de **Krhut et al., 2018**, observou-se que o grupo que recebeu mirabegrona apresentou escore médio de 4,06 (DP=1,16) na linha de base, com redução para 3,53 (DP=1,22) após quatro semanas de tratamento. Já no grupo controle, os pacientes apresentaram, no



baseline, PPBC médio de 4,12 (DP=1,32), com aumento para 4,47 (DP=0,96) após quatro semanas. A diferença nos escores entre os grupos teve significância estatística ($P=0,001$) (44).

No estudo de **Chen e Kuo, 2018**, observou-se redução do escore PPBC sustentada até os doze meses de tratamento com mirabegrona. Na linha de base, os pacientes apresentaram escore PPBC de 2,96 (DP=1,95). Aos quatro meses, houve redução para 2,30 (DP=1,89) e, aos 12 meses, para 1,70 (DP=1,38), com significância estatística ($p<0,05$) (36).

6.3.2 Resultados de segurança

A síntese dos resultados relativos à segurança dos medicamentos utilizados nos estudos encontra-se relatada a seguir, podendo ser vista com maior detalhe no **Apêndice V**.

No estudo de **Krhut et al., 2018**, foram relatados sete eventos adversos, dos quais apenas um evento foi considerado relacionado ao medicamento no grupo mirabegrona, embora não tenha sido descrita a natureza deste evento.

No estudo de **Chen e Kuo, 2018**, foram relatados três eventos adversos, sendo que um paciente apresentou disúria e dois apresentaram tonteira (36).

No estudo de **Wollner e Pannek; 2015**, três pacientes apresentaram piora da incontinência urinária e um paciente apresentou constipação (45).



7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A avaliação econômica considerou como medida de efetividade o ganho em qualidade de vida avaliada por meio do instrumento I-QoL (*Incontinence quality of life*), no ECR de Krhut et al 2018 (46). A I-QoL é composta por 22 itens, todos usando uma escala de resposta ordinal de cinco pontos em que: 1 = extremamente, 2 = bastante, 3 = moderadamente, 4 = um pouco e 5 = nada. Os 22 itens podem ser agrupados em 3 subescalas: Restrição e Comportamento Limitante (8 itens), Impactos Psicossociais (9 itens) e Constrangimento Social (5 itens). As pontuações totais de I-QoL e 3 subescalas são calculadas somando a pontuação do item não ponderado e transformando-as em uma escala de 100 pontos, onde 0 = mais grave e 100 = sem problemas (47, 48).

No entanto, o valor obtido por esse estudo precisou passar por conversão para que fossem obtidos os valores de utilidade para os braços em uso de mirabegrona e placebo. Para tanto, os valores médios obtidos de I-QoL obtidos por Krhut et al. 2018 foram convertidos em valores de utilidade do instrumento Quality of Life 8D (AQoL-8D).

Quadro 2: Valores médios de I-QoL obtidos ao início e após quatro semanas por Krhut et al., 2017

Medida	Mirabegrona			Placebo		
	Basal (DP)	Final (DP)	p	Basal (DP)	Final (DP)	p
I-QoL	43,92 (18,04)	52,62 (19,5)	0,0539	43,4 (24,27)	36,78 (24,42)	0,2340

A diferença entre grupos após quatro semanas foi estatisticamente significativa ($p=0,0060$)

Para a conversão utilizou-se a seguinte equação:

$$\text{AQoL-8D utility} = \exp(-1.28666 + (1.011072 * \text{IQOL}/100)).$$

Essa equação foi obtida por meio do ajuste por idade e sexo dos valores de I-QoL, em relação ao de AQoL-8D (49).

Para a obtenção dos anos de vida ajustados por qualidade (QALY), foi utilizada a expectativa de vida de indivíduos com trauma de coluna vertebral, que é uma condição muito relacionada à bexiga neurogênica. O estudo de Krhut et al. 2017, fonte dos dados de efetividade, avaliou uma população com média de idade próxima aos 60 anos. Dessa forma, utilizou-se a expectativa de vida global para uma população de 60 anos com trauma de coluna vertebral. De



acordo com uma publicação recente (2019) do *National Spinal Cord Injury Statistical Center (University of Alabama)*, a expectativa de vida para indivíduos com escala ASIA de dano “D” (função motora preservada, mas não normal) é de 19,5 anos (50, 51). Apesar do estudo de Krhut et al., 2017 avaliar também os pacientes com esclerose múltipla, acreditamos que não haveria grande impacto em não ponderá-los, haja vista que a expectativa de vida de uma pessoa com esclerose múltipla é semelhante à população em geral (52).

Sendo assim, considerando os valores médios de ganho de I-QoL relatados, teríamos um ganho de 1,23 QALY com o uso da mirabegrona e de 0,86 QALY com uso do placebo, num horizonte temporal de 4 semanas (1 mês). Não foi possível realizar uma análise para um horizonte temporal maior, devido à impossibilidade de prever uma curva de regressão que permitisse a extrapolação dos dados para períodos maiores.

O dado de custo foi obtido do Banco de Preços em Saúde (BPS)² e considerou a média ponderada para as compras de mirabegrona de 50 mg durante o período entre 08/03/2018 e 08/03/2019. O valor unitário médio para o comprimido de mirabegrona foi de R\$ 5,82 e o custo mensal de R\$ 174,60.

Com isso, a razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 471,89/QALY (**Quadro 3**).

Quadro 3: Parâmetros de custo e utilidade e a RCEI para a mirabegrona em relação ao placebo, para bexiga neurogênica

Tecnologia	Custo (R\$)	Custo incr. (R\$)	QALY	QALY incr.	RCEI (R\$/QALY)
Mirabegrona	174,60	174,60	1,23	0,37	471,89
Placebo	0,00		0,86		

7.1. Análise de sensibilidade univariada

Para verificar a influência da variação de efetividade, variamos os valores de utilidade, de acordo com o desvio padrão fornecido por Krhut et al. 2018, convertendo os valores de I-QoL em utilidade. Dessa forma, para o cenário com menor ganho em utilidade teríamos um incremento de 0,33 QALY com o uso da mirabegrona (ICER de R\$ 525,94/QALY). Enquanto que, no cenário com maior ganho em utilidade, esse incremento seria de 0,41 QALY (ICER de R\$ 426,00/QALY).

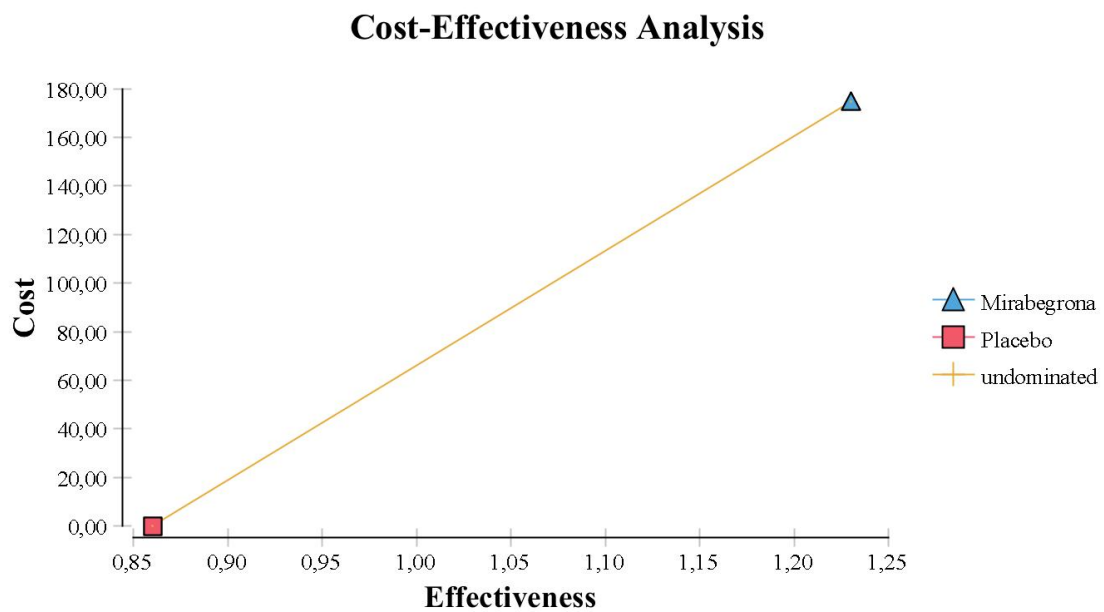
² Acesso ao BPS disponível em: bps.saude.gov.br; Acesso em: 20/08/2019



Não foi variado o parâmetro custo, pois no período analisado (08/03/2018 a 08/03/2019) não houve mais de uma compra de mirabegrona registrada na base de compras públicas SIASG.

A figura abaixo exibe o comportamento da custo-utilidade de acordo com a variação de custo e efetividade.

Figura 1. Variação da custo-efetividade de acordo com os parâmetros de custo e de utilidade utilizados.





8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1. Parâmetros gerais

A análise de impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos (2020-2024). Para essa análise, foram considerados dois cenários:

- Cenário base: Considerando que apenas a mirabegrona seria incorporada;
- Cenário alternativo: Todos os medicamentos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina e mirabegrona) seriam incorporados.

O custo dos tratamentos medicamentosos limitou-se ao valor de aquisição dos medicamentos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina e mirabegrona), obtidos do BPS, considerando os valores de média ponderada para compras realizadas entre 08/03/2018 e 08/03/2019. Para os antimuscarínicos solifenacina e darifenacina, os quais possuem mais de uma concentração disponível, o valor apresentado considera a média dos preços para as concentrações diferentes. A mirabegrona, apesar de disponível em comprimidos de 25 mg, foi considerada apenas na concentração de 50 mg, que é a recomendada para o tratamento de bexiga hiperativa.

Os custos unitários, mensal e anual dos antimuscarínicos e da mirabegrona estão exibidos no **Quadro 4** abaixo.

Medicamentos	Posologia máxima/dia	Apresentações disponíveis	Quantidade/mês	Preço unitário	Custo mensal	Custo anual
Tolterodina 4 mg	4	Caixa com 30 caps. liberação prolongada	30	R\$ 10,54	R\$316,20	R\$3.794,40
Solifenacina 10 mg	10	Caixa com 30 comp. liberação prolongada de 5 ou 10 mg	30	R\$ 3,05	R\$ 91,50	R\$ 1.098,00
Oxibutinina 10 mg	15	Caixa com 60 comp. de liberação imediata de 5 mg	90	R\$ 0,60	R\$ 54,00	R\$ 648,00
Mirabegrona 50 mg	50	Caixa com 30 comp. de liberação prolongada 50 mg	30	R\$ 5,82	R\$ 174,60	R\$ 2.095,20



Darifenacina 15 mg	15	Caixa com 7, 14, 28, 56, 98 comp. de liberação prolongada de 15 mg	30	R\$ 4,27	R\$ 128,10	R\$ 1.537,20
-----------------------	----	---	----	----------	------------	--------------

Quadro 4. Custos unitários, mensal e anual dos antimuscarínicos e da mirabegrona.

Legenda: Caps: Cápsulas; Comp: Comprimidos

Para o cálculo do incremento de custo com a incorporação dos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina) e da mirabegrona, em pacientes com bexiga neurogênica e disfunção de armazenamento, foram feitas análises separadas para cada um dos fármacos considerados. Essas análises consideraram a prevalência e incidência das principais patologias relacionadas à bexiga neurogênica, bem como a prevalência de IU em pacientes com bexiga neurogênica e a proporção de pacientes em uso de cada um dos fármacos.

A literatura disponível não avalia a prevalência e a incidência de bexiga neurogênica em si, mas sim a frequência de IU em pacientes com condições que levam à bexiga neurogênica. Dessa forma, dada a ausência de dados específicos, foram consideradas as quatro principais causas de bexiga neurogênica: doença de Parkinson (DP), esclerose múltipla (EM), acidente vascular cerebral (AVC) e danos permanentes na coluna vertebral (DPCV).

Foram considerados valores de prevalência de 21,5/100.000; 100,9/100.000; 2189/100.000; e 150/100.000, respectivamente para EM, DPCV, AVC e DP (53). A prevalência de IU considerada foi de 50,90%, 52,30%, 23,60% e 33,10%, respectivamente para indivíduos com EM, DPCV, AVC e DP(54).

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos no PCDT de IU foram considerados indivíduos adultos com IU, na faixa etária ≥ 18 anos. As estimativas da população brasileira, considerando o horizonte temporal de 5 anos (2020-2024), foram obtidas no sítio eletrônico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)(55). Como o IBGE não fornece as estimativas para um intervalo iniciando em 18 anos, foram considerados elegíveis indivíduos > 15 anos (primeiro estrato: 15-19 anos) (**Quadro 5**).



Quadro 5. Estimativa da população elegível no ano de 2020 e incremento populacional até 2024, de acordo com condição neurogênica.

População brasileira	Ano	População elegível	População com EM e IU	População com DCV e IU	População com AVC e IU	População com DP e IU	População Total
211.755.692	2020	167.569.592	18.338	88.428	865.671	83.198	1.055.635
213.317.639	2021	169.277.800	18.525	89.329	874.496	84.046	1.066.396
214.828.540	2022	170.881.053	18.700	90.175	882.778	84.842	1.076.496
216.284.269	2023	172.431.571	18.870	90.993	890.788	85.612	1.086.264
217.684.462	2024	173.933.132	19.034	91.786	898.546	86.358	1.095.723
Total			93.468	450.711	4.412.279	424.057	5.380.515

Legenda: EM: Esclerose Múltipla, IU: Incontinência Urinária; DPCV: Danos permanentes na coluna vertebral; AVC: Acidente Vascular Cerebral, DP: Doença de Parkinson.

8.2. Cenário Base

O cenário base foi elaborado considerando apenas a incorporação da mirabegrona. Neste cenário a estimativa de impacto orçamentário, decorrentes da incorporação da mirabegrona foi de R\$ 11.273.255.511,53, após cinco anos. (**Quadro 6**).

Quadro 6. Estimativa de custo com a incorporação da mirabegrona para o tratamento de pacientes com bexiga neurogênica entre anos de 2020 a 2024.

CENÁRIO BASE- Todos os pacientes usando apenas a mirabegrona	
Ano	Mirabegrona 50 mg
2020	R\$ 2.211.766.750,50
2021	R\$ 2.234.313.548,00
2022	R\$ 2.255.475.034,61
2023	R\$ 2.275.940.467,02
2024	R\$ 2.295.759.711,39
Total	R\$ 11.273.255.511,53



8.2. Cenário Alternativo

Nesse cenário, as porcentagens de uso dos agentes antimuscarínicos foram obtidas de uma publicação do Sistema de Saúde Inglês (NHS). O documento relata as porcentagens de prescrição de oxibutinina (43%), tolterodina (39%) e solifenacina (14%). Não foram relatadas proporções de prescrição para a darifenacina e mirabegrona. Dessa forma, será assumida a proporção de 2% para cada um deles (56).

Com isso, neste cenário, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação dos antimuscarínicos e mirabegrona seria de R\$ 2.095.249.966,02 bilhões no primeiro ano de incorporação. Após cinco anos de incorporação esse valor seria de R\$ 10.679.375.762,42 bilhões (**Quadro 7**).



Quadro 7. Cenário da estimativa de custo com a incorporação dos antimuscarínicos e mirabegrona para o tratamento de pacientes com bexiga neurogênica dos anos de 2020 a 2024.

CENÁRIO ALTERNATIVO - Market share do NHS						
Ano	Tolterodina 4 mg	Solifenacina 10 mg	Oxibutinina 10 mg	Mirabegrona 50 mg	Darifenacina 15 mg	Total
2020	R\$ 1.562.145.773,99	R\$ 162.272.234,10	R\$ 294.142.176,10	R\$ 44.235.335,01	R\$ 32.454.446,82	R\$ 2.095.249.966,02
2021	R\$ 1.578.070.321,38	R\$ 163.926.440,72	R\$ 297.140.667,72	R\$ 44.686.270,96	R\$ 32.785.288,14	R\$ 2.116.608.988,92
2022	R\$ 1.593.016.439,40	R\$ 165.479.010,27	R\$ 299.954.927,28	R\$ 45.109.500,69	R\$ 33.095.802,05	R\$ 2.136.655.679,70
2023	R\$ 1.607.470.942,22	R\$ 166.980.511,93	R\$ 302.676.618,81	R\$ 45.518.809,34	R\$ 33.396.102,39	R\$ 2.156.042.984,68
2024	R\$ 1.621.469.049,77	R\$ 168.434.604,26	R\$ 305.312.373,99	R\$ 45.915.194,23	R\$ 33.686.920,85	R\$ 2.174.818.143,09
Total 2020 – 2024:						R\$ 10.679.375.762,42



9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Os sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais *National Institute for Health and Care Excellence – NICE, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* e *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)* foram pesquisados quanto às recomendações acerca do uso da mirabegrona para disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica.

O CADTH recomenda a mirabegrona apenas para o tratamento de bexiga hiperativa, não havendo recomendação para disfunção de armazenamento em pacientes adultos com bexiga neurogênica (57).

O NICE relata no *guideline* de incontinência urinária em doenças neurológicas que estudos de Krhut et al. 2018, Chen et al. 2018 e Welk et al. 2018 avaliaram a eficácia da mirabegrona no tratamento da hiperatividade neurogênica mostrando algumas melhoras nas variáveis urodinâmicas. Contudo, esses estudos apresentam amostras pequenas e o NICE os considerou insuficientes para a incorporação (3).

Nos sítios eletrônicos do PBAC, da Austrália, e da SBU, da Suécia, não foram encontradas ATS ou guias clínicos a respeito da mirabegrona.



10.MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com incontinência urinária de causas neurológicas (bexiga neurogênica). Utilizaram-se os termos “neuropathic bladder”, “neurogenic urinary bladder”, “bladder neurogenic” e “neurogenic dysfunction of the urinary bladder”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos que testaram a mirabegrona e os antimuscarínicos: oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina.

Assim, as pesquisas apontaram não haver medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento da bexiga neurogênica em pacientes adultos.

Contudo, considera-se importante informar que foi detectado no horizonte o medicamento fesoterodina, um antagonista do receptor muscarínico M2, que está em fase 3 de pesquisa clínica para tratamento de pacientes pediátricos (6 a 17 anos de idade) com incontinência urinária por causa neurológica.



11. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os sintomas do trato urinário têm um impacto significativo na qualidade de vida, podendo causar constrangimento, levar ao isolamento social e prejudicar as atividades da vida diária. A gravidade e a natureza da incontinência neurogênica dependem de muitos fatores, incluindo o local, a extensão e a evolução da lesão neurológica. A incontinência pode surgir como resultado da hiperatividade da bexiga, disfunção dos esfíncteres uretrais ou uma combinação dos dois (3).

Apesar de o SUS disponibilizar tratamentos conservadores não farmacológicos para as principais comorbidades relacionadas à bexiga neurogênica, ainda não estão disponíveis no sistema opções farmacológicas para as disfunções de esvaziamento atreladas à condição.

Estudos avaliando a mirabegrona mostraram eficácia no controle dos sintomas de incontinência em pacientes com dano permanente de coluna vertebral e esclerose múltipla (36, 45). Porém, cabe salientar que dois desses estudos eram séries de casos sem grupo comparador, com desfechos significantes apenas em relação ao resultado basal; e um ECR com amostra pequena e com risco de viés incerto. Em pacientes com disfunção miccional de origem neurogênica, a mirabegrona levou a reduções significativas no número de micções por diário miccional e redução de episódios de incontinência em 24h (45). Desfechos de qualidade de vida, como o I-QoL apresentaram ganho estatisticamente significativo em relação ao placebo, porém esse efeito foi avaliado apenas em quatro semanas. Ademais, cabe salientar que, apesar de a diferença intragrupos ter sido significativa, a mirabegrona não promoveu ganho de qualidade de vida após quatro semanas em relação ao início do estudo (*baseline*).

Os eventos adversos apresentados com o uso de mirabegrona são de modo geral bem tolerados. O único estudo comparativo, que avaliou a mirabegrona em relação ao placebo, mostrou baixa taxa de eventos adversos para ambos os grupos. Eventos adversos relacionados ao tratamento com mirabegrona estiveram presentes em apenas 1/32 pacientes(46). Nas demais séries de casos avaliadas, os pacientes em uso de mirabegrona apresentaram disúria (N=1), Tonteira (N=2), Agravo da IU (N=3) e Constipação (N=1) (36, 45, 46).

De acordo com a análise econômica, a mirabegrona, em relação ao placebo, agrega um RCEI de R\$ 471,89/QALY. No entanto, é preciso relatar algumas limitações dessa análise. Apesar de a diferença de ganho de qualidade de vida (I-QoL) ter sido significativa entre mirabegrona e placebo, quando avaliada intragrupos, não houve ganho em quatro semanas em relação ao



baseline. O estudo utilizado como base – único estudo comparativo publicado – apresenta tempo de seguimento de apenas quatro semanas, o que inviabiliza a predição do efeito do medicamento a longo prazo, sendo esses pacientes usuários crônicos. Para essa análise econômica foram utilizados dados convertidos de utilidade, os quais foram gerados com base em uma estimativa para a Austrália.

Em relação ao impacto orçamentário, os valores estimados, independentemente do cenário, permaneceram acima de dez bilhões de reais. Considerando a baixa prevalência da condição, o alto impacto torna possivelmente inviável a execução orçamentária com essa tecnologia.

Considerando a baixa qualidade da evidência analisada, as limitações e incertezas do modelo de análise econômica e o alto impacto orçamentário, não é possível recomendar ou contraindicar a mirabegrona em detrimento aos antimuscarínicos como primeira opção de tratamento medicamentoso oral, pois ainda não existem evidências que subsidiem essa recomendação.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 82ª reunião ordinária, no dia 09 de outubro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS da mirabegrona para o tratamento da bexiga neurogênica. Além do aspecto financeiro, considerou-se, primordialmente, a ausência de benefício clínico significativo e baixa qualidade metodológica dos estudos avaliados.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



13.REFERÊNCIAS

1. Griffiths D. Neural control of micturition in humans: a working model. *Nature reviews Urology*. 2015;12(12):695-705.
2. MEDSCAPE. Neurogenic bladder 2017 [updated set, 2017. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/453539-overview>.
3. NICE. Urinary incontinence in neurological disease: management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease - Clinical Guideline 148 - Methods, evidence and recommendations. In: Centre NCG, editor. NICE2012.
4. Birder LA, Nealen ML, Kiss S, De Groat WC, Caterina MJ, Wang E, et al. β -Adrenoceptor agonists stimulate endothelial nitric oxide synthase in rat urinary bladder urothelial cells. *Journal of Neuroscience*. 2002;22(18):8063-70.
5. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and safety of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *The Journal of urology*. 2013;190(4):1320-7.
6. Lee RT, Bamberger M, P. E. Impact of mirabegron extended-release on the treatment of overactive bladder with urge urinary incontinence, urgency, and frequency. *Research and reports in urology*. 2013;5:147.
7. Sharaf AA, Hashim H. Profile of mirabegron in the treatment of overactive bladder: place in therapy. *Drug design, development and therapy*. 2017;11:463.
8. Myrbetric. mirabegrona 25 ou 50 mg. Farmacêutica responsável: Sandra Winarski CRF-SP nº 18.496. Fabricado por: Avara Pharmaceutical Technologies, Inc., Norman, Oklahoma 73072 EUA. Embalado por: Astellas Pharma Europe B.V., Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, Holanda. Registrado e importado por: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. Av. Guido Caloi, 1935, Bloco B 2º andar – Bairro Santo Amaro – São Paulo – SP. Bula de Remédio. 2017.
9. JPT H SG. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. . The Cochrane Collaboration 2011.
10. Wells G SB, O'Connell J, Robertson J, et al. . *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analysis*. . 2011.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
12. Rosenblum D SS. Treatment of Neurogenic Bladder in Spinal Cord Injury Using Mirabegron with, and without, Anticholinergic Medication. *PM&R*. 2015;7(9):596.
13. Soebadi MA HL, Van Der Aa F, de Ridder D. Real life data on mirabegron in neurogenic bladder dysfunction. *Eur Urol, Supplements*. 2018;17(2):e1548-e9.
14. JH S. Additive effects of B-3 agonist (mirabegron) for treatment of neurogenic detrusor overactivity in spinal cord injury patients who had been treated with antimuscarinic agent. *PM and R*. 2017;9(9):S166-S7.
15. Khrut J BV, Bilkova K, Sykora R, Mika D, Mokris J, Zachoval R. Efficacy and safety of mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity—Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology and Urodynamics*. 2017;36(3):S491-S2.
16. Wada N OS, Kobayashi S, Hashizume K, Kita M, Matsumoto S Kakizaki H. Efficacy of combination therapy with mirabegron for anticholinergic-resistant neurogenic bladder: videourodynamic evaluation. *Hinyokika Kiyō*. 2015;61:711.
17. Peyronnet B BD, Michel MC. Lower Urinary Tract Symptoms: What's New in Medical Treatment? *Eur Urol Focus*. 2018;4(1):17-24.



18. Kasyan GR SS, Pushkar DY. [The place of mirabegron in clinical practice]. *Urologia*. 2017;6:144-8.
19. Chung E LD, Gani J, Gillman M, <aher C, Brennan J, Johns Putra L, ahmad L, Chan LL. Position statement: a clinical approach to the management of adult non-neurogenic overactive bladder. *Med J Aust*. 2018;208(1):41-5.
20. Jaggi A NJ, Fatoye F, Siddiqui E, Choudhury N, Argoubi R, Ali M, de Ridder D, Drake MJ. Drug utilization patterns and healthcare resource use and costs in patients with neurogenic bladder in the United Kingdom: A retrospective primary care database study. *Neurology and Urodynamics*. 2019;38:1278-489.
21. Mckellar K BE, Schoenbaum E, Abraham N. Prevalence, Risk Factors, and Treatment for Overactive Bladder in a Racially Diverse Population. *Urology*. 2019;126:70-5.
22. Brito LGO dSL. Recent Non-neurogenic Overactive Bladder Trials. *Current Bladder Dysfunction Reports*. 2019;14(1):18-23.
23. Park JJ CC. The management of overactive bladder symptom complex. *Prescriber*. 2019:19-25.
24. Roth JD CM. Neuropathic Bladder and Augmentation Cystoplasty. *Urol Clin North Am*. 2018;45(4):571-85.
25. HC K. Pathophysiology of refractory overactive bladder syndrome-clinical aspects. *Int J Urol*. 2018;25(1):159.
26. Kawada T YT, Araki M, Nose H, Oeda T. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism secondary to urinary retention: A case report. *Journl of Medical Case Reports*. 2018;12(1):78.
27. Chong JT S-CV. A historical perspective and evolution of the treatment of male urinary incontinence. *Neurology and Urodynamics*. 2018;37(3):1169-75.
28. E C-H. Advanced Symptom Management in Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*. 2018;36(1):197-218.
29. Tornic J PJ. The Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017;18(8):54.
30. Paily A PG, Trivedi P, Emmanuel A. Anti-muscarinic drugs increase rectal compliance and exacerbate constipation in chronic spinal cord injury : Anti-muscarinic drug effect on neurogenic bowel. *Spinal Cord*. 2019.
31. Park JS YL, CN Lee, Kim SH, Kim SW, Han SW. Efficacy and safety of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, for treating neurogenic bladder in pediatric patients with spina bifida: a retrospective pilot study. *World J Urol*. 2018:1-6.
32. Serati M AK, Dmochowski R, Agrò EF, Heesakkers J, Iacovelli V, Novara G, Khullar V, Chapple C. Systematic Review of Combination Drug Therapy for Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol*. 2019;75(1):129-68.
33. Narayan VM PJ, Gor RA, Katorski J, Elliott SP. Bladder changes after catheterizable channel creation in adults with cerebral palsy who are in chronic urinary retention. *Neurology and Urodynamics*. 2019;38(1):165-70.
34. Welk B HD, McKibbin M, Radomski S, Ethans K. A pilot randomized-controlled trial of the urodynamic efficacy of mirabegron for patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neurology and Urodynamics*. 2018;37(8):2810-7.
35. Matsuo T MY, Nakamura T, Satoh K, Sakai H. Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T cell lymphotropic virus-1 associated myelopathy. *Low Urin Tract Symptom*. 2019;11(2):O65-O70.
36. Chen SF, Kuo HC. Therapeutic efficacy of low-dose (25 mg) mirabegron therapy for patients with mild to moderate overactive bladder symptoms due to central nervous system diseases. *Lower urinary tract symptoms*. 2018.



37. R G. No. 353-Treatments for Overactive Bladder: Focus on Pharmacotherapy - An Addendum. *J Obst Gynaecol Can.* 2017;39(12):1221-9.
38. Lee CL HK. Efficacy and feasibility of SS-3 adrenoceptor agonist in patients with detrusor hyperactivity and impaired contractility. *Tzu Chi Medical Journal.* 2017;29(5):S37-S8.
39. Nardulli R, Losavio E, Ranieri M, Fiore P, Megna G, Bellomo RG, et al. Combined antimuscarinics for treatment of neurogenic overactive bladder. *International journal of immunopathology and pharmacology.* 2012;25(1 Suppl):35s-41s.
40. Lane GI ES. Safely Avoiding Surgery in Adult Neurogenic Bladder. *Current Bladder Dysfunction Reports.* 2018;13(3):169-77.
41. L L. Promoting urinary continence in older people proactive primary care. *Medicine Today.* 2018;19(2):21-9.
42. Bulchandani S, Toozs-Hobson P KA, Sturman S Dantrolene an unusual option for detrusor overactivity: Observations of a patient with cerebral palsy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2015;194:255-6.
43. Zachariou A, Filiponi M, Baltogiannis D, Giannakis J, Dimitriadis F, Tsounapi P, et al. Effective treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients using desmopressin and mirabegron. *The Canadian journal of urology.* 2017;24(6):9107-13.
44. Krhut J BV, Bílková K, Sýkora R, Míka D, Mokris J, Zachoval R. Efficacy and safety of mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity—Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology and Urodynamics.* 2018;37(7):2226-33.
45. Wollner J, Pannek J. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new beta-3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2016;54(1):78-82.
46. Krhut J, Borovicka V, Bilkova K, Sykora R, Mika D, Mokris J, et al. Efficacy and safety of mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity-Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourology and urodynamics.* 2018;37(7):2226-33.
47. Wagner TH, Patrick DL, Bavendam TG, Martin ML, Buesching DP. Quality of life of persons with urinary incontinence: development of a new measure. *Urology.* 1996;47(1):67-71; discussion -2.
48. Patrick DL, Martin ML, Bushnell DM, Yalcin I, Wagner TH, Buesching DP. Quality of life of women with urinary incontinence: further development of the incontinence quality of life instrument (I-QOL). *Urology.* 1999;53(1):71-6.
49. Chen G, Tan JT, Ng K, Iezzi A, Richardson J. Mapping of incontinence quality of life (I-QOL) scores to assessment of quality of life 8D (AQoL-8D) utilities in patients with idiopathic overactive bladder. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:133-.
50. Center NSCIS. Spinal Cord Injury - Facts and Figures at a Glance 2019 [Available from: <https://www.nscisc.uab.edu/Public/Facts%20and%20Figures%202019%20-%20Final.pdf>].
51. Jain NB, Ayers GD, Peterson EN, Harris MB, Morse L, O'Connor KC, et al. Traumatic spinal cord injury in the United States, 1993-2012. *JAMA.* 2015;313(22):2236-43.
52. Cunha JP SM. Multiple Sclerosis Life Expectancy 2019 [Available from: https://www.emedicinehealth.com/multiple_sclerosis_ms_faqs/article_em.htm#what_is_multiple_sclerosis_ms_how_do_you_get_ms].
53. Przydacz M, Denys P, Corcos J. What do we know about neurogenic bladder prevalence and management in developing countries and emerging regions of the world? *Ann Phys Rehabil Med.* 2017;60(5):341-6.
54. Ruffion A, Castro-Diaz D, Patel H, Khalaf K, Onyenwenyi A, Globe D, et al. Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder. *Neuroepidemiology.* 2013;41(3-4):146-55.



55. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística I. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação 2017 [Available from: <https://ww2.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>].
56. Gadia SOboNBMMT,). A review of antimuscarinic prescribing for urinary incontinence in primary care 2011 [Available from: https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2012/12/Presn_OPNet_14Nov12_Review_anticholinergic_prescribing_SG.pdf].
57. CADTH. MIRABEGRON (Myrbetriq — Astellas Pharma Canada Inc.) Indication: Overactive Bladder 2014 [Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0363_Myrbetriq_nov_14_2014.pdf].



APÊNDICE I – Estratégias de busca

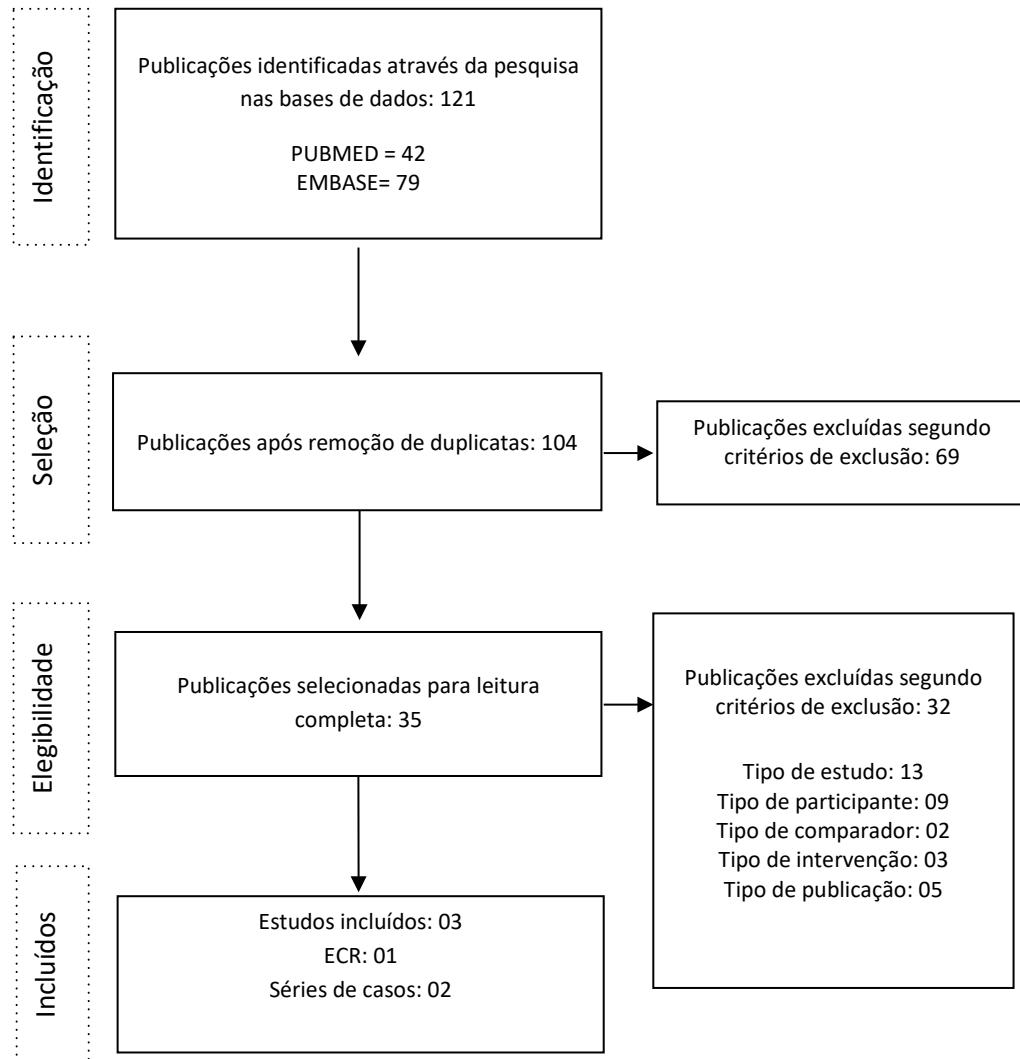
Quadro 8: Estratégias de busca de evidências da mirabegrona em base de dados.

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE via pubmed	((("Urinary Bladder, Neurogenic"[Mesh] OR Neurogenic Bladder OR Neuropathic Bladder OR Neurogenic Dysfunction of the Urinary Bladder)) AND ("mirabegron" [Supplementary Concept] OR mirabegron OR Adrenergic beta-3 Receptor Agonists) Data de acesso: 14/05/2019	39
EMBASE	((('neurogenic bladder'/exp OR 'neurogenic bladder' OR 'neuropathic bladder'/exp OR 'neuropathic bladder') AND [embase]/lim) AND (('beta 3 adrenergic receptor stimulating agent'/exp OR 'beta 3 adrenergic receptor stimulating agent' OR 'mirabegron'/exp OR 'mirabegron') AND [embase]/lim) Data de acesso: 14/05/2019	77



APÊNDICE II. Fluxograma

Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos.





APÊNDICE III. Características dos estudos incluídos

Tabela 2 - Principais características dos estudos incluídos.

Autor/ano	Desenho de estudo	População/objetivo	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Krhut et al., 2018 (44)	ECR	66 indivíduos adultos (≥ 18 anos) com lesão da medula espinhal ou esclerose múltipla e com hiperatividade detrusora neurogênica. Objetivo: avaliar a eficácia e a segurança da mirabegrona no tratamento de hiperatividade detrusora neurogênica.	Mirabegrona 50 mg/dia	Placebo	Incerto (não descreve como foi realizada a alocação e cegamento dos participantes e avaliadores)
Chen; Kuo, 2018 (36)	Série de casos	44 indivíduos adultos (≥ 18 anos) com bexiga hiperativa e danos no sistema nervoso central causados por AVC, doença de Parkinson e demência. Objetivo: avaliar os efeitos terapêuticos da mirabegrona em pacientes com bexiga hiperativa com doenças do SNC.	Mirabegrona 25 mg	NA	Alto (série de casos)
Wollner; Pannek, 2015 (45)	Série de casos	15 pacientes adultos (≥ 18 anos) com hiperatividade detrusora neurogênica devido a dano medular. Objetivo: Avaliar a efetividade e a segurança da mirabegrona.	Mirabegrona 50 mg/dia	NA	Alto (série de casos)

NA: Não se aplica, SNC: sistema nervoso central.



APÊNDICE IV. Características dos participantes dos estudos incluídos

Tabela 3 - Características dos participantes incluídos nos estudos selecionados.

Autor/ano	N intervenção	N comparador	Idade intervenção, anos (DP)	Idade comparador, anos (DP)	Mulheres, N (%) intervenção	Mulheres, N (%) comparador	Tempo de seguimento
Krhut et al., 2018 (44)	32	34	43,46	43,7	9 (28,1)	8 (23,5)	4 semanas
Chen; Kuo, 2018 (36)	44	NA	77,7 (9,49)	NA	12 (27,3)	NA	12 semanas
Wollner; Pannek, 2015 (45)	15	NA	45 (15,5)	NA	4 (27,0)	NA	6 semanas

NA: Não se aplica; DP: Desvio padrão; N: frequência absoluta



APÊNDICE V. Resultados de eficácia e segurança dos estudos incluídos

Tabela 4 - Principais desfechos de eficácia e segurança para a mirabegrona reportados pelos estudos selecionados.

Autor/ano	Grupo	Volume cistométrico, média (DP) mL	Valor p	Volume residual, média (DP) mL	Valor p	Eventos adversos, N (%)	Episódios de urgência, mediana (DP)	Valor p	Episódios de incontinência a mediana (DP)	Valor p	Número de absorvente mediana (DP)	Valor p	IQOL, média (DP),	Valor p	Escore PPBC, média (DP)	Valor p
Krhut et al., 2018 (44)	Mirabegrona 50 mg/dia	Baseline: 183,50 (121,60) 4 semanas: 238,81 (150,56)	0,0169	NR	NR	6,25% Drug-related: 1 (3,13%)	NR	NR	NR	NR	NR	Baseline: 43,92 (18,04) 4 semanas: 52,62 (19,5)	0,006	Baseline: 4,06 (1,16) 4 semanas: 3,53 (1,22)	0,0013	
	Placebo	Baseline: 210,44 (135,34) 4 semanas: 167,56 (102,96)		NR		2,94%	NR							NR		Baseline: 43,4 (24,27) 4 semanas: 36,78 (24,42)
Chen e Kuo, 2018	Mirabegrona 25 mg	Basal: 130,8 (107,4) 4 sem.: 148,9 (80,0) 12 sem.: 151,7 (80,1)	0,37 (vs. basal)	Basal: 83,4 (92,2) 4 sem.: 56,8 (61,4) 12 sem.: 78,8 (113,3)	0,07 (vs. basal)	Disúria: 1 (0,02) Tonteira: 2 (0,04)	NR	NA	NR	NA	NR	NA	NR	NA	Basal: 2,98 (1,95) 4 sem.: 2,30 (1,89) 12 sem.: 1,70 (1,38)	P=0,001 vs. basal
Wollner e Pannek, 2015	Mirabegrona 50 mg	Basal: 365 mL 6 sem.: 419 mL	0,084	NR	NA	Agravo da IU: 3 (0,2) Constipação: 1 (0,07)	NR	NA	Basal (média): 2,9 6 sem. (média): 1,3	0,027	NR	NA	NR	NA	NR	NA

Legenda: IQOL: *Incontinence Quality of Life*; PPBC: *Patient Perception of Bladder Condition*; NA: não se aplica; NR: Não relatado; DP: desvio padrão; NS: Não significante do ponto de vista estatístico ($p > 0,05$); Sem.: Semanas.



APÊNDICE VI – Qualidade geral da evidência

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Mirabegrona	placebo para bexiga neurogênica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Volume cistométrico

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	32	34	-	DM 71.25 mais alto (8.65 mais alto para 133.85 mais alto) ^c	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----	----	---	--	---------------	------------

I-QoL

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	32	34	-	DM 15.84 mais alto (5.21 mais alto para 26.47 mais alto) ^c	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----	----	---	---	---------------	---------

DM: Diferença de médias

Explicações

a. Não descreve como foi realizada a alocação e cegamento dos participantes e avaliadores. b. apesar de o estudo apresentar significância estatística para o benefício, quando a mirabegrona é comparada ao placebo, não houve diferença significativa intra grupos, quando o valor de comparação é o basal. C. Essa DM representa a diferença entre os valores finais apresentados para mirabegrona e placebo, após 4 semanas de seguimento, ou seja, não representa a diferença entre os ganhos em eficácia; Devido a não significância intra grupos para ambos os desfechos, caso o valor médio do incremento em eficácia tivesse sido utilizado, a conclusão poderia ser diferente.