

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Maestro Nombela A, Almodóvar Carretón MJ, Saavedra Quirós V, Barreda Velázquez C, Jamart Sánchez L. Mirabegron, a breakthrough in overactive bladder syndrome? Farm Hosp. 2017;41(3):410-422.
- Maestro Nombela A, Almodóvar Carretón MJ, Saavedra Quirós V, Barreda Velázquez C, Jamart Sánchez L. Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva? Farm Hosp. 2017;41(3):410-422.

**REVISIONES**

Artículo bilingüe inglés/español

Mirabegron, a breakthrough in overactive bladder syndrome?

Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva?

Almudena Maestro Nombela¹, María José Almodóvar Carretón², Virginia Saavedra Quirós¹, Carlos Barreda Velázquez² and Lucía Jamart Sánchez²¹Pharmacy Unit. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. ²Pharmacy Unit. Northwest Hospital Management. Madrid. Spain.**Abstract**

Objective: Overactive bladder syndrome is a condition with high prevalence, which has a negative impact on patients' quality of life. A drug with a novel mechanism of action has been recently approved: mirabegron. The objective of this study is to review the scientific evidence available on mirabegron, with the aim to analyze its efficacy, safety and cost, and thus estimate its role within current pharmacotherapy.

Methods: The effectiveness and safety of mirabegron were analyzed through an evaluation of scientific evidence. The cost of different pharmacological alternatives was calculated based on their Defined Daily Dose (DDD) and their manufacturer's sale price.

Results: The use of mirabegron in the treatment of overactive bladder syndrome is supported by three randomized clinical trials, controlled with placebo, at 12 weeks. All three share the same primary efficacy variables (number of incontinence episodes per 24 hours and number of micturitions per 24 hours). Long-term efficacy data are based on a 12-month study, where efficacy outcomes were measured as secondary variables. In all studies, mirabegron showed a significant but modest effect. Some of the most frequently detected adverse effects were: hypertension, increase of glucose in blood, headache, urinary tract infections, constipation and tachycardia. Special attention must be paid to cardiovascular events.

Conclusions: The clinical efficacy of mirabegron is very modest and comparable to that achieved with the other drugs approved for this indication. Moreover, it is more expensive than other therapeutic options. Cardiac risks and urinary infections only allow to consider it as an alternative option to anticholi-

Resumen

Objetivo: El síndrome de vejiga hiperactiva es una patología con elevada prevalencia y que tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes. Recientemente se ha aprobado un fármaco con un novedoso mecanismo de acción: el mirabegrón. El objetivo de este estudio es revisar la evidencia científica disponible sobre el mirabegrón, con el fin de analizar su eficacia, seguridad y coste, y así estimar su papel en la farmacoterapia actual.

Metodología: La eficacia y seguridad del mirabegrón se analizó mediante una evaluación de la evidencia científica. El coste de las diferentes alternativas farmacológicas se calculó en base a sus dosis diarias definidas (DDD) y el precio de venta del laboratorio.

Resultados: Tres ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, de 12 semanas de duración, apoyan el uso del mirabegrón en el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva. Los tres comparten las mismas variables principales de eficacia (número de episodios de incontinencia/24 h y número de micciones/24 h). Los datos de eficacia a largo plazo se basan en un estudio de seguridad de 12 meses de duración en el que los resultados de eficacia se medían como variables secundarias. En todos los estudios, el mirabegrón mostró un efecto significativo pero modesto. Entre los efectos adversos más frecuentes se detectaron hipertensión, aumento de glucosa en sangre, dolor de cabeza, infecciones del tracto urinario, estreñimiento y taquicardia. Se debe prestar especial atención a los eventos cardiovasculares.

Conclusiones: La eficacia clínica del mirabegrón es muy modesta y comparable a la conseguida con el resto de fármacos aprobados para esta indicación. Además, presenta un mayor coste que otras alternativas terapéuticas. Los riesgos cardiacos e infecciones urinarias solo hacen posible considerarlo como

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: almudena.maestro@salud.madrid.org (Almudena Maestro Nombela).

Recibido el 8 de agosto de 2016; aceptado el 4 de enero de 2017.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10620



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

nergic drugs, when these are contraindicated, show no clinical efficacy, or cause unacceptable adverse effects.

KEYWORDS

Mirabegron; Overactive bladder syndrome; Selective β 3-adrenoceptor agonist; Efficacy; Evidence; Safety

Farm Hosp. 2017;41(3):410-422

Introduction

Overactive Bladder Syndrome (OBS) is defined as the urgency to urinate, with or without incontinence, alongside an increase in the frequency of micturitions and nocturia, in the absence of urinary infection and other conditions. Its etiology is not completely clear, but it is known that there is an increase in the activity of the detrusor muscle¹⁻².

The prevalence of OBS is estimated as 11.8% of the overall population, with similar rates in women and men; it affects >400 million persons in the world¹. Its prevalence increases with age, and there are 30-40% of >75-year-old people affected¹.

Even though this disease is not life-threatening, it represents a problem with a major negative impact on the quality of life of patients and their relatives or carers, because it affects social and sexual functions, personal relationships, and everyday working life¹⁻².

The initial treatment for all patients with urinary incontinence includes lifestyle changes and behavioural therapy (bladder training, pelvic floor muscle exercises, etc.)¹⁻²⁻⁴. Behavioural therapies can be used in combination with drug treatments⁴.

Antimuscarinic drugs represent the cornerstone of drug treatment for OBS¹⁻³⁻⁴. They act by blocking the muscarinic receptors in the bladder wall, reducing the contractibility of the detrusor muscle. Mouth dryness is their main adverse effect, though they can also cause constipation, blurry vision, fatigue, and cognitive dysfunction.

Mirabegron is the first in a new class of drugs in the group of selective β 3-adrenoceptor agonists, which prevail in the detrusor muscle of the bladder. Their bladder activation facilitates urine storage, because it causes the relaxation of the smooth muscle of the bladder. It is considered that this allows to increase the bladder capacity and to reduce the frequency of contractions and, therefore, of involuntary micturitions².

Objective

The objective of this study is to review the scientific evidence available on mirabegron, with the aim to analyze its efficacy, safety and cost, and thus estimate its role within current pharmacotherapy.

una alternativa a los anticolinérgicos cuando estos estén contraindicados, sean clínicamente ineficaces o sus efectos adversos sean inaceptables.

PALABRAS CLAVE

Mirabegrón; Síndrome de vejiga hiperactiva; Agonista selectivo receptor β 3-adrenérgico; Eficacia; Evidencia; Seguridad

Farm Hosp. 2017;41(3):410-422

Materials and methods

The efficacy and safety of mirabegron were analyzed through an assessment of scientific evidence using browsers of primary bibliographic sources. On June, 2015, a search was conducted in the Trip Data Base and PubMed medical databases, using the term "mirabegron". In total, 933,208 articles were identified. The following search filters were subsequently applied in order to select the most adequate articles:

On one hand, the following filter was applied: Clinical Trial, full text, publication date within the last five years, and humans: 34 results were obtained.

On the other hand, they were filtered by Review, full text, publication date within the last five years, and species in human: 39 results were identified.

There was also a review of the different clinical guidelines¹⁻²⁻³⁻⁴⁻¹⁰⁻¹² available on the treatment of Overactive Bladder Syndrome, as well as the product specifications for mirabegron⁵.

Additionally, the Report by the EPAR (European Public Assessment Reports) about this drug was analyzed², in order to select all those clinical trials that were used by the European Medicines Agency for the approval of its marketing authorization.

The cost of the different pharmacological alternatives was assessed according to their Defined Daily Dose (DDD), obtained from the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, reviewed on June, 2015. The cost obtained from the BotPlus program was considered; this was reviewed on June, 2015. For those molecules with different formulations, such as the case of generics, the cost of the cheapest formulation was considered.

Results

Three randomized clinical trials (RCTs) (Phase III), placebo-controlled, double-blind, and with 12 weeks of duration, support the use of mirabegron for the treatment of OBS (ECA CL-046, CL-047 and CL-074)⁶⁻⁷⁻⁸. Their characteristics appear in Table 1.

Before each study, there was a pre-inclusion double-blind period of 2 weeks in order to select patients; after this, patients were randomized to the drug under study.

Table 1. Characteristics of the randomized clinical trials evaluating the efficacy of mirabegron

Study	Objective	Design	Treatment	Population	Duration
CL-046 (SCORPIO)	Efficacy and safety of mirabegron vs. placebo and tolterodine.	Phase III, randomized, double-blind, controlled by placebo and active treatment.	Placebo Mirabegron 50 or 100 mg Tolterodine 4 mg daily	1987	12 weeks
CL-047 (ARIES)	Efficacy and safety of mirabegron vs. placebo.	Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled.	Placebo Mirabegron 50 or 100 mg daily	1329	12 weeks
CL-074 (CAPRICORN)	Efficacy and safety of mirabegron vs. placebo.	Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled.	Placebo Mirabegron 25 or 50 mg	1306	12 weeks

The patients selected were ≥ 18 -year-old men and women, with OBS symptoms for at least 3 months, with a mean frequency of ≥ 8 micturitions/24 hours, and at least 3 urgency episodes (grades 3 or 4), with or without incontinence, collected in a 3-day urination diary during the pre-inclusion period. Those patients with stress or mixed incontinence with predominant stress were excluded from the study, as well as those with a mean > 3.000 ml volume of urine per day. Patients with severe hypertension and clinical ECG alterations were also excluded.

The number of patients included in the three clinical trials was 4,622. Patients were randomized to receive mirabegron 25, 50 or 100mg vs. placebo. In the CL-046⁸ study, Tolterodine 4mg was also included as active control, but there was no statistical comparison vs. mirabegron, because the clinical trial was not designed for this. The majority of the patients included in the studies were women (72-83%), with a mean age of 59-to-61-years. They presented a mean frequency of 11-12 urinations per day, with 2-3 incontinence episodes (in the incontinent sub-group, which represented 59% in two of the clinical trials, and 70% in the other). Around 49-60% of patients had been previously treated with anticholinergic agents.

The design of pivotal studies, including objectives, inclusion and exclusion criteria, primary and secondary efficacy variables, is acceptable, and in general coincide with the Guidelines by *The Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). The population also seems to be adequate and representative.

Efficacy

All studies share the same primary efficacy variables⁶⁻⁷⁻⁸:

- Changes from baseline to the final visit in the mean number of incontinence episodes within 24 hours, based on the entries in the urination diary 3 days before each control visit. Only in the sub-group of incontinent patients.
- Changes from baseline to the final visit in the number of urinations at 24 hours, based on the entries in the urination diary 3 days before the control visit.

The secondary variables included⁶⁻⁷⁻⁸: changes from baseline to the final visit in the mean volume per urination, change in the mean number of urinations per 24 hours at 4 weeks, change in the mean number of incontinence episodes per 24 hours at 4 weeks, and percentage of responders with no episodes.

Quality of life was assessed by using OBS questionnaires assigning scores to aspects such as concern about the symptoms (range 0 to 100), Patient Perception of Bladder Condition (PPBC) and Visual Scale of Satisfaction with Treatment (TS-VAS, range 0 to 10)⁶⁻⁷⁻⁸.

Results of the studies:

- Number of incontinence episodes per 24 hours: The mean number of incontinence episodes within 24 hours at baseline was comparable in all studies. All mirabegron groups showed a reduction in the number of incontinence episodes per 24 hours in the final visit vs. placebo. The mean reduction in the number of episodes was -1.10, -1.49 and -1.50 for placebo, mirabegron 50mg and mirabegron 100mg, respectively. The differences in the reduction vs. placebo were -0.40 (mirabegron 50mg) and -0.41 (mirabegron 100 mg)². These differences, though statistically significant, had little clinical relevance. The difference between tolterodine and placebo was not statistically significant (-0.10)².
- Number of urinations per 24 hours: The mean number of urinations within 24 hours at baseline was comparable in all studies. All mirabegron groups showed a reduction in the number of urinations per 24 hours vs. placebo. The mean change was of -1.20, -1.75 and -1.74 for placebo, mirabegron 50mg and mirabegron 100mg, respectively. The differences in reduction vs. placebo were -0.55 (mirabegron 50mg) and -0.54 (mirabegron 100mg)². These differences, though statistically significant, had little clinical relevance. The differences between tolterodine and placebo (0.25) were not statistically significant.
- Volume passed per urination in 24 hours: The mean volume per urination at baseline was comparable in

all studies. All mirabegron groups demonstrated an increase in the volume passed per urination vs. placebo.

The mean change was of 9.4, 21.4 and 21.7 mL for placebo, mirabegron 50mg and 100mg, respectively. The mean difference compared vs. placebo was 11.9 mL (mirabegron 50mg) and 12.3 mL (mirabegron 100mg)². These differences were statistically significant both with mirabegron and tolterodine.

There were no significant differences in terms of the number of responders with no incontinence episodes at 12 weeks between mirabegron and placebo, or between tolterodine and placebo².

No dose-dependent effect was observed, because the 100mg dose did not demonstrate being better than the 50mg dose. However, the 25mg dose did show lower effect vs. the 50mg dose².

Regarding patient perception about the improvement in their quality of life, mirabegron demonstrated a reduction in the Scale of Concern about Symptoms (improvement) compared with placebo, as well as in Patient Perception of Bladder Condition².

Long-term efficacy data are based on a 12-month study on safety (CL-049)⁹ which included 2,452 patients (part of these came from previous studies), where efficacy outcomes were measured as secondary variables, and the highest evidence was obtained in the non-formal comparison between mirabegron and tolterodine. The reduction in the number of incontinence episodes per 24 hours was -1.01 with mirabegron 50mg and -1.26 with tolterodine². The change in the number of urinations per 24 hours was -1.27 with mirabegron 50mg and -1.39 with tolterodine. Even though the results obtained don't suggest an efficacy loss, the lack of a placebo arm and of statistical comparison does not allow to reach any conclusions about the sustained effect of mirabegron². Even so, the comparison of effects between mirabegron and tolterodine reveals a similar effect both at short term and long term.

Summing up, an effect in favour of mirabegron can be observed when analyzing all studies, both for primary and secondary variables, which is statistically significant in the majority of cases. The comparison with tolterodine shows a similar effect. The effect of mirabegron is significant but modest, and in line with the rest of medications approved for this indication²⁻¹⁴⁻¹⁶.

Safety

The safety data available are based mostly on the exposure of patients who participated in the 12-week pivotal clinical trials⁶⁻⁷⁻⁸, and on the patients included in the long-term 12-month study, where the primary variable was safety⁹.

In the three placebo-controlled studies at 12 weeks²⁻⁶⁻⁷⁻⁸, 88% of patients completed treatment with mirabegron, and 4% abandoned the study due to adverse

events. The majority of adverse reactions were mild to moderate. During this short-term exposure, 53.4% of patients reported some adverse effect (55.2% with tolterodine and 60.2% with placebo). The most frequent adverse effects were: nasopharyngitis (7.4%), hypertension (5.2%), increase of glucose in blood (5.7%), headache (3.1%), urinary tract infections (2.9%), constipation (2.1%) and tachycardia (1.2%). Tachycardia led to treatment discontinuation in 0.1% of cases. Severe adverse reactions included atrial fibrillation (0.2%). Mouth dryness was much more frequent in the tolterodine 4mg arm (mirabegron 1.7% vs. tolterodine 10.4%).

When assessing long-term safety⁹, the percentage of patients with 1 or more adverse effects was 60.5% for mirabegron and 62.6% for tolterodine. The most frequent adverse reactions were similar between groups, except for mouth dryness: 8.6% with tolterodine vs. 2.8% with mirabegron 50mg. Severe adverse events were reported in 5.2% and 6.2% of patients on mirabegron (50 and 100mg), and 5.4% of patients with tolterodine. Treatment discontinuation as a consequence of adverse reactions occurred in 6.4% and 5.9% of patients on mirabegron (50 and 100 mg) and in 6.0% of patients on tolterodine.

The incidence of adverse effects leading to treatment discontinuation was similar in all groups (including placebo). There were no qualitative differences between exposures at short vs. long term².

Cardiovascular events were closely watched during the studies. Mirabegron showed a modest increase in pulse and arterial blood pressure (1 bpm and ≤ 1 mm Hg vs. placebo); these were reversible after treatment interruption². Regarding the effect on the QT interval, the 50mg dose seems to be safe, and has not shown a clinically relevant QT interval prolongation. However, the clinical trials did not include patients with previous QT interval prolongation or patients on treatment with medications that lead to QT interval prolongation; therefore, the effect on this type of patients is unknown, and caution is recommended². Moreover, it has not been evaluated in patients with severe non-controlled hypertension (SBP ≥ 189 mm Hg and/or DBP ≥ 110 mm Hg); therefore, it is not recommended to use it in this type of patients. There are limited data for patients with Stage 2 hypertension (SBP ≥ 160 mm Hg or DBP ≥ 100 mm Hg).

In total, there were 34 cases of hypersensitivity (23 in short-term studies and 11 during the long-term studies). The incidence and severity of these reactions was 2-3 times higher with the 100mg dose of mirabegron than with tolterodine or placebo.

The Monthly Newsletter of February, 2016¹⁷ by the Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices (AEMPS) includes any new safety information derived of the evaluation of periodical safety reports. Regarding mirabegron, there were reports of hypertension episodes, constipation, diarrhoea, headache and dizziness.

As a result of the severe cases of hypertension and blood pressure increase in patients under treatment with mirabegron, the AEMPS sent a letter about safety to healthcare professionals¹⁸, reminding them that its use is contraindicated in patients with severe uncontrolled hypertension, and recommending to measure blood pressure before initiating treatment, and to conduct regular controls, particularly in patients with hypertension.

Special precautions for use:

- **Renal impairment:** Mirabegron has not been studied in patients with end-stage renal disease (GFR < 15 ml/min/1.73 m² or haemodialysis) and, therefore, its use is not recommended in this population. There are limited data for patients with severe renal impairment (GFR from 15 to 29 ml/min/1.73 m²). For this population, it is recommended to reduce the dose to 25 mg²⁻⁵ (this strength has not been marketed, and 50mg tablets cannot be split). Its use is not recommended for patients with severe renal impairment (GFR from 15 to 29 ml/min/1.73 m²) who are receiving concomitant treatment with potent CYP3A inhibitors.
- **Liver impairment:** Mirabegron has not been studied in patients with severe liver impairment (Class C Child-Pugh), and therefore its use is not recommended in this patient population. Its use is not recommended either for patients with moderate liver impairment (Class B Child-Pugh), who are under concomitant treatment with potent CYP3A inhibitors. The recommended dose for patients with moderate liver impairment (Class B Child-Pugh) is 25 mg²⁻⁵.
- **Fertility, pregnancy and breastfeeding:** The effect of mirabegron on human fertility has not been determined. There are limited data about its use in pregnant women. Its use is not recommended during pregnancy, or for women of childbearing age who are not

using contraceptive methods²⁻⁵. No studies have been conducted to evaluate the impact of mirabegron on milk production in humans, its presence in human milk or its effects on the breastfed baby; therefore, it should not be administered during the breastfeeding period²⁻⁵.

Interactions:

No clinically relevant pharmacological interactions are expected between mirabegron and medications that are inhibitors, inducers and substrates for CYP450 isoenzymes or transporters, except in the case of CYP2D6 substrates²⁻⁵.

Mirabegron has moderate inhibitor potency on CYP2D6. Caution is recommended, if administered concomitantly with medications with narrow therapeutic range and that are significantly metabolized by CYP2D6, such as thioridazine, Type 1C antiarrhythmics (for example, flecainide, propafenone) and tricyclic antidepressants (for example, imipramine, desipramine)²⁻⁵.

Effect of mirabegron on transporters: It is a weak P-gp inhibitor. For patients initiating treatment with a combination of mirabegron and digoxin, the lowest dose of digoxin should be initially prescribed, and then its serum concentrations should be monitored for dose adjustment. The potential of mirabegron for P-gp inhibition should be taken into account when used in combination with P-gp sensitive substrates, such as dabigatran²⁻⁵.

RISK MANAGEMENT PLAN BY THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY

This medication is subject to additional follow-up, in order to detect new safety information. All healthcare professionals are invited to report any suspected adverse reactions²⁻⁵.

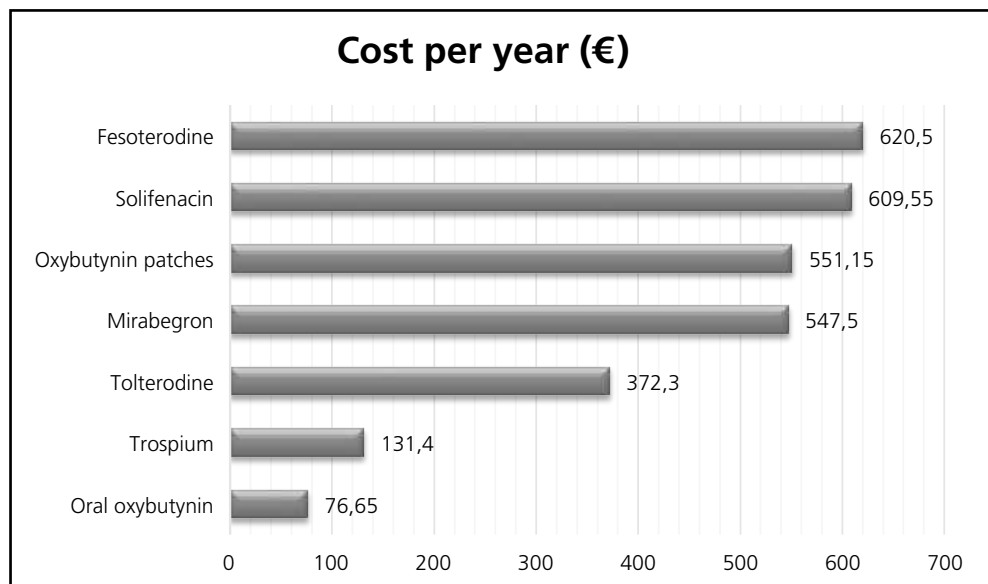


FIGURE 1. Comparative graph of the prices of treatments for OBS.

The risk management plan by the EMA includes two identified major risks (increased heart rate and tachycardia, and hypersensitivity reactions) and five potential major risks (QT prolongation, hypertension, urinary tract infections, embryo-fetal toxicity, and concomitant treatment with CYP2D6 substrates with narrow therapeutic range). They consider that there is lack of information for some situations (end-stage renal disease, cardiovascular and a higher risk to develop heart failure, in Paediatrics and lymphocyte reduction). In all these cases, they recommend routine pharmacovigilance, and they also recommend conducting a post-approval study in order to research cardiovascular safety, particularly in elderly patients²⁻⁵.

Cost

Table 2 shows the annual cost of the different pharmacological options for OBS available in Spain on June, 2015. Mirabegron has a cost per year of 547.5 €.

Discussion

Mirabegron represents a new option for the treatment of Overactive Bladder Syndrome, with a new mechanism of action (β_3 -adrenoceptor agonist)²⁻¹⁴.

It has demonstrated a beneficial effect on the main symptoms of OBS, such as the reduction in frequency of urinations, in the number of incontinence and urgency episodes, and an increase in the volume of urine per urination. However, this effect is modest and comparable with that achieved by other agents approved for this indication (for example, antimuscarinic drugs).

There are limited long-term efficacy data. The studies conducted with this drug have short duration, which makes it difficult to evaluate the real efficacy of mirabegron at long term. There is a high response to placebo, and therefore the absolute improvement with mirabegron is very small and might not be clinically relevant in everyday clinical practice². In clinical trials, it has not even reduced one incontinence episode per day vs. pla-

cebo; and regarding the number of urinations / day, it has not achieved a reduction of one urination per day over placebo, in patients with a mean of 11-12 urinations per 24 hours.

Besides, no comparative studies have been conducted vs. anticholinergic drugs. Indirect comparisons show that the extent of the effect of mirabegron is similar to that of other drugs used for the treatment of Overactive Bladder. The NICE guidelines¹⁴ have positioned it as an alternative option in patients for whom anticholinergic drugs are contraindicated, not clinically effective, or cause unacceptable adverse effects.

In terms of its profile of adverse effects, mirabegron seems to be well tolerated. Overall, it shows a safety profile comparable with the one shown by anticholinergic drugs. It causes less mouth dryness than tolterodine, but there are no differences in the number of treatment discontinuations due to adverse reactions. Unlike anticholinergic drugs, caution is required when administered with medications with narrow therapeutic range that are metabolized by CYP2D6. In terms of cardiovascular safety, it causes a modest increase in pulse and blood pressure. The Risk Management Plan by the EMA describes as major risks the increase in heart rate and tachycardia, and hypersensitivity reactions²⁻⁵.

Mirabegron presents a cost similar to that of solifenacin and fesoterodine, but it is more expensive than tolterodine, trospium and oxybutynin.

The conclusion is that mirabegron does not offer any additional benefit in terms of OBS treatment, and therefore does not represent a therapeutic breakthrough. Its clinical efficacy is very modest, and comparable to that achieved with the rest of drugs approved for this indication, and its cost is higher than that for other therapeutic options. Moreover, it will only be possible to consider it as an alternative to anticholinergic drugs when these are contraindicated, lack clinical efficacy, or cause unacceptable adverse effects, due to its cardiac risks, urinary infections, and the uncertainty about its long-term safety.

Table 2. Cost of treatments for OBS available in Spain

Drug	Dosing regimen	Ddd	Formulation	Cost (€)	Cost/day (€/day)	Cost per year (€)
Oxybutynin 5 mg oral	1 tablet/8h	15 mg	Package with 60 tablets	4.15	0.21	76.65
Trospium 20 mg	1 tablet/12 h	40 mg	Package with 60 pills	10.71	0.36	131.4
Tolterodine 4 mg	1 capsule/24 h	4 mg	Package with 28 capsules	28.58	1.02	372.3
Mirabegron 50 mg	1 tablet/24h	50 mg	Package with 30 tablets	45.12	1.5	547.5
Oxybutynin 3.9 mg patches	1 patch 3 times/week	3.9 mg	Package with 8 patches	42.15	1.51	551.15
Solifenacin 5 mg	1 tablet/24h	5 mg	Package with 30 tablets	50.03	1.67	609.55
Fesoterodine 4 mg	1 tablet/24 h	4 mg	Package with 28 tablets	47.64	1.7	620.5

Funding

No funding.

Conflicts of interest

None.

References

- Adot JM; Estaban M; Batista JE; Salinas J. Guía vejiga hiperactiva de la AEU. Asociación Española de Urología; 2014.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report (EPAR) for Betmiga®. European Medicines Agency; 2012 EMEA/H/C/002388 www.ema.europa.eu
- Burkhard FC et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence. European Association of Urology; 2016 <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>
- Gormley EA et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline; 2014 <http://www.auanet.org>
- Comité de Medicamentos de Uso Humano. Ficha Técnica de Betmiga. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2012 <http://www.ema.europa.eu>
- Nitti VW et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2013;189(4):1388-95. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.017 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Herschorn S et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology.* 2013;82(2):313-20. doi: 10.1016/j.urology.2013.02.077. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Khullar V et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomized European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol.* 2013;63(2):283-95. doi:10.1016/j.eururo.2012.10.016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Chapple CR et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* 2013;63(2):296-305. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Centro andaluz de documentación e información de medicamentos. Informe de evaluación de medicamentos: mirabegrón; CADIME2014; (03) <http://dx.doi.org/10.11119/EM2014-03>
- Comité de evaluación de nuevos medicamentos de atención primaria de Euskadi. Informe evaluación de mirabegrón, N° 216/2014. ISSN 2171-8954. CEVIME. Gobierno Vasco, departamento de salud; 2014 http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/es_nme/adjuntos/Mirabegron_informe.pdf
- Shamliyan T et al. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;156(12):861-74. doi: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00436. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Lukacz ES et al. Treatment of urinary incontinence in women; Up-to-date Rev 2016.
- National Institute for Health & Clinical excellence. Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder. NICE clinical guideline. TA290; 2013. <http://www.nice.org.uk>
- Hay-Smith J. Fármacos anticolinérgicos para el tratamiento sintomático de la vejiga hiperactiva en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue .Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.).
- Scottish Medicines Consortium. Assessment of mirabegron; SMC No. (862/13); Mayo 2013.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín Mensual AEMPS sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. AEMPS; Febrero 2016. http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2016/febrero/docs/boletin-mensual_febrero-2016.pdf
- Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios. Carta de seguridad a los profesionales sanitarios. AEMPS; 2015 <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2015/DHCP-Betmiga-07-septiembre-2015.pdf>
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (fecha de consulta Junio 2015) <http://www.whocc.no>

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

El Síndrome de Vejiga Hiperactiva (SVH) se define como la urgencia de orinar, con o sin incontinencia, acompañado de un aumento de la frecuencia de las micciones y nocturia, en ausencia de infección urinaria u otras patologías. Su etiología no está del todo clara, pero se sabe que se produce un aumento de la actividad del músculo detrusor¹⁻².

La prevalencia del SVH se estima en un 11,8 % de la población general, con tasas similares en mujeres y varones, afectando a más de 400 millones de personas en el mundo¹. La prevalencia aumenta con la edad, con un 30-40 % de personas mayores de 75 años afectadas¹.

Aunque no es una enfermedad que suponga una amenaza para la vida, es un problema que tiene un importante impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes y sus familiares o cuidadores, ya que afecta a las funciones sociales, sexuales, a las relaciones interpersonales y a la vida laboral¹⁻².

El tratamiento inicial para todos los pacientes con incontinencia urinaria incluye cambios en el estilo de vida y terapia conductual (entrenamiento de la vejiga, ejercicio de los músculos pélvicos...)¹⁻²⁻⁴. Las terapias conductuales pueden combinarse con tratamientos farmacológicos⁴.

Los fármacos antimuscarínicos constituyen el pilar del tratamiento farmacológico de SVH¹⁻³⁻⁴. Actúan bloqueando los receptores muscarínicos de la pared de la vejiga, disminuyendo la contractibilidad del músculo detrusor. La sequedad de boca es su principal efecto adverso, aunque también pueden producir estreñimiento, visión borrosa, fatiga, disfunción cognitiva...

Mirabegrón es el primero de una nueva clase de fármacos del grupo agonistas selectivos del receptor β_3 -adrenérgico, que predominan en el músculo detrusor de la vejiga. Su activación vesical facilita el almacenamiento de la orina, ya que induce la relajación del músculo liso de la vejiga. Se considera que con ello se consigue aumentar la capacidad de la vejiga y disminuir la frecuencia de las contracciones y, por tanto, de las micciones involuntarias².

Objetivo

El objetivo de este estudio es revisar la evidencia científica disponible sobre mirabegrón, con el fin de analizar su eficacia, seguridad y coste, y así estimar su papel en la farmacoterapia actual.

Material y métodos

La eficacia y seguridad de mirabegrón se analizó mediante una evaluación de la evidencia científica a través de buscadores de fuentes bibliográficas primarias. En Junio de 2.015, se realizó una búsqueda en las bases de datos médicas de Trip Data Base y PubMed, utilizando el término "mirabegrón". Se identificaron un total de 933.208 artículos. Posteriormente se aplicaron los siguientes filtros de búsqueda para seleccionar los artículos más adecuados:

Por un lado se aplicó el filtro de Clinical Trial, full text, fecha de publicación últimos cinco años, y humanos. Se obtuvieron 34 resultados.

Por otro lado se filtró por review, full text, fecha de publicación últimos cinco años, y especie en humanos. Se identificaron 39 resultados.

También se revisaron las diferentes guías clínicas¹⁻²⁻³⁻⁴⁻¹⁰⁻¹² disponibles sobre el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva, así como la ficha técnica de mirabegrón⁵.

Además, se analizó el informe EPAR (European public assessment reports) del fármaco², con el fin de seleccionar todos los ensayos clínicos que fueron utilizados por la Agencia Europea del Medicamento para aprobar su autorización de comercialización.

Se evaluó el coste de las diferentes alternativas farmacológicas en base a sus dosis diarias definidas (DDD) obtenidas de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, revisado Junio 2.015. Se consideró el coste obtenido del programa BotPlus, revisado Junio 2.015. Para aquellos principios activos que tuvieran diferentes presentaciones, como el caso de los genéricos, se consideró el coste de la presentación más económica.

Resultados

Tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (fase III), controlados con placebo, doble ciego, de 12 semanas de duración, apoyan el uso de mirabegrón en el tratamiento de SVH (ECA CL-046, CL-047 y CL-074)⁶⁻⁷⁻⁸. Sus características vienen recogidas en la Tabla 1.

Previo a cada estudio había un periodo de pre-inclusión de 2 semanas, doble ciego, para seleccionar a los pacientes, después del cual los pacientes eran aleatorizados al fármaco en estudio.

Los pacientes seleccionados eran hombres y mujeres ≥ 18 años, con síntomas de SVH durante al menos 3 meses, con una frecuencia de micción media de ≥ 8 veces/24 h, y por lo menos 3 episodios de urgencia (grado 3 ó 4), con o sin incontinencia, recogidos en un diario miccional de tres días durante el periodo de pre-inclusión. Se excluyeron pacientes con incontinencia de estrés o mixta con predominio de estrés, y aquellos con un volumen medio de orina/día > 3.000 ml. También fueron excluidos los pacientes con hipertensión grave y los pacientes con alteraciones clínicas del ECG.

El número de pacientes incluidos en los tres ensayos fue de 4.622. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir mirabegrón 25, 50 o 100 mg frente a placebo. En el estudio CL-046⁸ también se incluyó como control activo tolterodina 4 mg, pero no realizaron una comparación estadística frente a mirabegrón ya que el ensayo no estaba diseñado para ello. La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios eran mujeres (72-83%), con una media de edad de 59 a 61 años. Presentaban una media de 11-12 micciones/día, con 2-3 episodios de incontinencia (en el subgrupo de incontinentes, que representaban un 59% en dos de los ensayos, y un 70% en el otro). Alrededor del 49-60% de los pacientes habían estado previamente en tratamiento con anticolinérgicos.

El diseño de los estudios pivotaes, incluyendo los objetivos, los criterios de inclusión y exclusión, las variables de eficacia primarias y secundarias son aceptables, y en general concuerdan con las Guías de *The Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). La población también parece adecuada y representativa.

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos aleatorizados en los que se evaluó la eficacia de mirabegrón

Estudio	Objetivo	Diseño	Tratamiento	Poblacion	Duración
CL-046 (SCORPIO)	Eficacia y seguridad de mirabegrón comparado con placebo y tolterodina	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y tratamiento activo	Placebo Mirabegrón 50 ó 100 mg Tolterodina 4 mg Diario	1987	12 semanas
CL-047 (ARIES)	Eficacia y seguridad de mirabegrón comparado con placebo	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Placebo Mirabegrón 50 ó 100 mg Diario	1329	12 semanas
CL-074 (CAPRICORN)	Eficacia y seguridad de mirabegrón comparado con placebo	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Placebo Mirabegrón 25 ó 50 mg	1306	12 semanas

Eficacia

Todos los estudios comparten las mismas variables primarias de eficacia⁶⁻⁷⁻⁸:

- Cambios desde el nivel basal hasta la visita final en el número medio de episodios de incontinencia en 24 h, basado en lo recogido en el diario miccional de 3 días previos a cada visita de control. Sólo en el subgrupo de incontinentes.
- Cambios desde el nivel basal hasta la visita final en el número de micciones en 24 h, basado en lo recogido en el diario miccional de 3 días previos a la visita de control.

Entre las variables secundarias incluían⁶⁻⁷⁻⁸: cambios desde el inicio hasta la visita final en el volumen medio por micción, cambio en el número medio de micciones/24h a las 4 semanas, cambio en el número medio de episodios de incontinencia/24 h a las 4 semanas, y porcentaje de respondedores con ningún episodio.

La calidad de vida se evaluó usando unos cuestionarios de SVH en los que se puntuaban aspectos como la preocupación de los síntomas (rango 0-100), la percepción del paciente de la condición de la vejiga (PPBC) y escala visual de satisfacción con el tratamiento (TS-VAS, rango 0-10)⁶⁻⁷⁻⁸.

Resultados de los estudios:

- Número de episodios de incontinencia/24h: el número medio de episodios de incontinencia en 24 h al inicio era comparable en todos los estudios. Todos los grupos de mirabegrón demostraron una disminución del número de episodios de incontinencia en 24h en la visita final respecto a placebo.

La media de reducción en el número de episodios fue -1,10, -1,49 y -1,50 para placebo, mirabegrón 50 mg y mirabegrón 100 mg respectivamente. Las diferencias en la disminución frente a placebo fueron -0,40 (mirabegrón 50 mg) y -0,41 (mirabegrón 100 mg)². Estas diferencias, aunque fueron estadísticamente significativas, fueron de escasa relevancia clínica. La diferencia entre tolterodina y placebo no fue estadísticamente significativa (-0,10)².

- Número de micciones/24h: el número medio de micciones en 24 h al inicio era comparable en todos los estudios. Todos los grupos de mirabegrón demostraron una disminución en el número de micciones en 24 h comparado con placebo.

La media de cambio fue de -1,20, -1,75 y -1,74 para placebo, mirabegrón 50 mg y mirabegrón 100 mg respectivamente. Las diferencias en la disminución frente a placebo fueron -0,55 (mirabegrón 50 mg) y -0,54 (mirabegrón 100 mg)². Estas diferencias, aunque fueron estadísticamente significativas, fueron de escasa relevancia clínica. Las diferencias entre tolterodina y placebo (-0,25) no fueron estadísticamente significativas.

- Volumen evacuado por micción/24h: el volumen medio por micción al inicio era comparable en todos los estudios. Todos los grupos de mirabegrón demostraron un aumento en el volumen evacuado por micción comparado con placebo.

La media de cambio fue de 9,4, 21,4 y 21,7 mL para placebo, mirabegrón 50 mg y 100 mg respectivamente. La diferencia media comparada con placebo fue de 11,9 mL (mirabegrón 50 mg) y 12,3 mL (mirabegrón 100 mg)². Estas diferencias fueron estadísticamente significativas tanto con mirabegrón como con tolterodina.

No hubo diferencias significativas en cuanto al número de respondedores con ningún episodio de incontinencia a las 12 semanas entre el mirabegrón y placebo ni entre tolterodina y placebo².

No se observó un efecto dosis dependiente, ya que la dosis de 100 mg no mostró ser mejor que la de 50 mg. La dosis de 25 mg sí que mostraba un menor efecto que la de 50 mg².

En cuanto a la percepción de los pacientes sobre la mejora en la calidad de vida, mirabegrón demostró una disminución en la escala sobre la preocupación sobre los síntomas (mejora) comparado con placebo, así como en la percepción del paciente del estado de la vejiga².

Los datos de eficacia a largo plazo se basan en un estudio de seguridad de 12 meses de duración (CL-049)⁹ que incluyó 2.452 pacientes (parte de los cuales provenían de estudios previos), donde los resultados de eficacia se medían como variables secundarias, y la mayor evidencia se obtiene en la comparación no formal entre mirabegrón y tolterodina. La reducción en el número de episodios de incontinencia/24h con mirabegrón 50 mg fue -1,01 y con Tolterodina -1,26². El cambio en el número de micciones/24h fue -1,27 con mirabegrón 50 mg y -1,39 con tolterodina. Aunque los resultados obtenidos no sugieren una pérdida de eficacia, la falta de un brazo de placebo y la ausencia de una comparación estadística no permite llegar a conclusiones sobre el mantenimiento del efecto de mirabegrón². Aun así, la comparación de efectos entre mirabegrón y tolterodina revela un efecto similar tanto a corto como a largo plazo.

En resumen, analizando todos los estudios, se observa un efecto a favor de mirabegrón tanto para las variables primarias y secundarias, en la mayoría de los casos estadísticamente significativo. La comparación con tolterodina revela un efecto similar. El efecto de mirabegrón es significativo pero modesto, y en la línea del resto de medicaciones aprobadas para esta indicación²⁻¹⁴⁻¹⁶.

Seguridad

Los datos disponibles de seguridad fundamentalmente se basan en la exposición de los pacientes que participaban en los ensayos pivotaes de 12 semanas de duración⁶⁻⁷⁻⁸, y en los pacientes incluidos en el ensayo a

largo plazo de 12 meses de duración en el que la variable principal era de seguridad⁹.

En los tres estudios controlados con placebo de 12 semanas de duración²⁻⁶⁻⁷⁻⁸, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con mirabegrón, y el 4% abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Durante esta exposición a corto plazo, el 53,4% de los pacientes declaró algún efecto adverso (55,2% con tolterodina y 60,2% con placebo). Los efectos adversos más frecuentes fueron: nasofaringitis 7,4%, hipertensión 5,2%, aumento de glucosa en sangre 5,7%, dolor de cabeza (3,1%), infecciones del tracto urinario 2,9%, estreñimiento (2,1%) y taquicardia (1,2%). La taquicardia indujo al abandono en el 0,1%. Entre las reacciones adversas graves se incluía la fibrilación auricular (0,2%). La sequedad de boca fue mucho más frecuente en la rama de tolterodina 4 mg (mirabegrón 1,7% vs tolterodina 10,4%).

Al evaluar la seguridad a largo plazo⁹, el porcentaje de pacientes con 1 o más efectos adversos fue de 60,5% para mirabegrón y 62,6% para tolterodina. Las reacciones adversas más frecuentes fueron similares entre los grupos excepto la sequedad de boca, 8,6% con tolterodina frente a 2,8% con mirabegrón 50 mg. Se comunicaron eventos adversos graves en el 5,2% y 6,2% de los pacientes con mirabegrón (50 y 100 mg) y en el 5,4% de los pacientes con tolterodina. El abandono del tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas se produjo en el 6,4% y 5,9% de los pacientes con mirabegrón (50 y 100 mg) y en el 6,0% de los pacientes con tolterodina.

La incidencia de efectos adversos que llevaran a discontinuación del tratamiento fue similar en todos los grupos (incluido placebo). No hubo diferencias cualitativas entre exposición a corto – largo plazo².

Los eventos cardiovasculares fueron estrechamente vigilados durante los estudios. Mirabegrón muestra un incremento modesto en el pulso y en la presión arterial (1 lpm y ≤ 1 mm Hg comparado con placebo), siendo éstos reversibles tras la interrupción del tratamiento². Respecto al efecto sobre el intervalo QT, la dosis de 50 mg parece ser segura, no ha mostrado prolongación del intervalo QT clínicamente relevante. Sin embargo, como en los ensayos no se incluyeron pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o pacientes en tratamiento con medicamentos que prolongan el intervalo QT, se desconoce el efecto en este tipo de pacientes y por tanto se recomienda precaución². Además, no se ha evaluado en pacientes con hipertensión grave no controlada (PAS ≥ 189 mm Hg y/o PAD ≥ 110 mm Hg) por lo que no se recomienda su uso en este tipo de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadio 2 (PAS ≥ 160 mm Hg o PAD ≥ 100 mm Hg).

Se produjeron un total de 34 casos de hipersensibilidad (23 en los ensayos de corta duración y 11 durante

los estudios a largo plazo). La incidencia y gravedad de estas reacciones fue 2-3 veces mayor con la dosis de 100 mg de mirabegrón que con tolterodina o placebo.

En el Boletín Mensual de Febrero de 2016¹⁷ de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se extrae la nueva información de seguridad derivada de la evaluación de los informes periódicos de seguridad. Respecto a mirabegrón se incluyen crisis hipertensivas, estreñimiento, diarrea, cefalea y mareo.

A raíz de los casos graves de hipertensión y aumento de la presión arterial en pacientes en tratamiento con mirabegrón, la AEMPS emitió una carta de seguridad a los profesionales sanitarios¹⁸ recordando que está contraindicado su uso en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada, y recomendando tomar la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento, y controlándola regularmente, especialmente en pacientes con hipertensión.

Precauciones especiales de empleo:

Insuficiencia renal: No se ha estudiado mirabegrón en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m² o hemodiálisis) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²). En esta población se recomienda una reducción de la dosis a 25 mg²⁻⁵ (dosis no comercializada y los comprimidos de 50 mg no se pueden partir). No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado mirabegrón en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Tampoco se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) la dosis recomendada es 25 mg²⁻⁵.

Fertilidad, embarazo y lactancia: No se ha establecido el efecto de mirabegrón sobre la fertilidad humana. Hay datos limitados relativos al uso en mujeres embarazadas. No se recomienda su uso durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos²⁻⁵. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de mirabegrón sobre la producción de leche en humanos, su presencia en la leche materna humana o sus efectos sobre el lactante, por lo que no debe administrarse durante la lactancia²⁻⁵.

Interacciones:

No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre mirabegrón y los medicamentos que inhiban, induzcan o sean sustrato de las isoenzimas de CYP450 o transportadores, excepto en el caso de los sustratos del CYP2D6²⁻⁵.

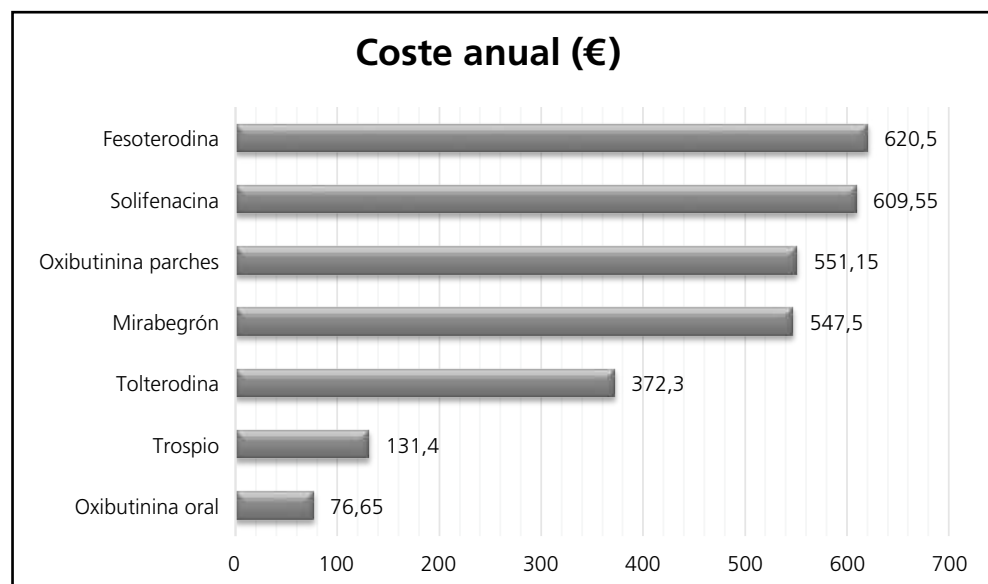


FIGURA 1. Gráfica comparativa de los precios de los tratamientos de SVH.

La potencia inhibitoria de mirabegrón sobre CYP2D6 es moderada. Se recomienda precaución si se administra de forma concomitante con medicamentos que tienen un estrecho margen terapéutico y que sean metabolizados de forma significativa por el CYP2D6, tales como, tioridazina, antiarrítmicos Tipo 1C (por ejemplo, flecainida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, desipramina)²⁻⁵.

Efecto de mirabegrón en los transportadores: es un inhibidor débil de P-gp. Para los pacientes que están iniciando una combinación de mirabegrón y digoxina, debería prescribirse inicialmente la menor dosis de digoxina, y monitorizar sus concentraciones séricas para ajustar la dosis. Se debería considerar el potencial de mirabegrón para la inhibición de P-gp cuando se combina con sustratos P-gp sensibles como por ejemplo dabigatrán²⁻⁵.

PLAN DE RIESGOS DE LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, para detectar nueva información de seguridad. Se

invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas²⁻⁵.

El plan de riesgos de la EMA incluye dos riesgos importantes identificados (incremento de la frecuencia cardíaca y taquicardia, y reacciones de hipersensibilidad) y cinco riesgos importantes potenciales (prolongación QT, hipertensión, infecciones del tracto urinario, toxicidad embrio-fetal y tratamiento concomitante con sustratos CYP2D6 con estrecho margen terapéutico). Consideran que existe falta de información en algunas situaciones (enfermedad renal terminal, cardiovascular y un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, en pediatría y disminución de los linfocitos). En todos estos casos recomiendan farmacovigilancia rutinaria y además recomiendan realizar un estudio post-autorización para investigar la seguridad cardiovascular especialmente en ancianos²⁻⁵.

Coste

En la Tabla 2 se recoge el coste anual de las distintas alternativas farmacológicas para el tratamiento de SVH

Tabla 2. Coste de los tratamientos de SVH disponibles en España

Fármaco	Pauta	Ddd	Presentación	Coste (€)	Coste/día (€/día)	Coste anual (€)
Oxibutinina 5 mg oral	1 comp/8h	15 mg	Envase de 60 comp	4.15	0.21	76.65
Trospio 20 mg	1 comp/12 h	40 mg	Envase de 60 grageas	10.71	0.36	131.4
Tolterodina 4 mg	1 caps/24 h	4 mg	Envase de 28 caps	28.58	1.02	372.3
Mirabegrón 50 mg	1 comp/24h	50 mg	Envase de 30 comp	45.12	1.5	547.5
Oxibutinina 3.9 mg parches	1 parche 3 veces/semana	3.9 mg	Envase de 8 parches	42.15	1.51	551.15
Solifenacina 5 mg	1 comp/24h	5 mg	Envase de 30 comp	50.03	1.67	609.55
Fesoterodina 4 mg	1 comp/24 h	4 mg	Envase de 28 comp	47.64	1.7	620.5

disponibles en España a Junio 2.015. El coste anual de mirabegrón es de 547,5 €.

Discusión

Mirabegrón representa una nueva alternativa en el tratamiento del síndrome de la vejiga hiperactiva con un nuevo mecanismo de acción (agonista β_3 -adrenérgico)²⁻¹⁴.

Ha demostrado tener efecto beneficioso en los principales síntomas de SVH, como son la reducción en la frecuencia de micciones, en el número de episodios de incontinencia y de urgencia, y aumento en el volumen de orina por micción. Sin embargo, este efecto es modesto y comparable con el conseguido por otros agentes aprobados para esta indicación (por ejemplo, antimuscarínicos).

Los datos de eficacia a largo plazo son limitados. Los ensayos realizados con este fármaco son de corta duración, lo que dificulta la evaluación de la eficacia real del mirabegrón a largo plazo. Existe una alta respuesta al placebo por lo que la mejora absoluta con el mirabegrón es muy pequeña y puede no ser clínicamente relevante en la práctica clínica habitual². En los ensayos clínicos ni siquiera llega disminuir un episodio de incontinencia/día respecto al placebo y en cuanto al número de micciones/día tampoco consiguió disminuir ni una micción al día más que placebo en pacientes que tenían una media de 11-12 micciones/24h.

Además no se han realizado ensayos comparativos frente a los fármacos anticolinérgicos. Las comparaciones indirectas muestran que la magnitud del efecto de mirabegrón es similar a otros fármacos utilizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. La guía NICE¹⁴ lo posiciona como alternativa en pacientes en los que los anticolinérgicos están contraindicados, son clínicamente ineficaces o sus efectos adversos son inaceptables.

En cuanto al perfil de efectos adversos, mirabegrón parece ser bien tolerado. En general, muestra un perfil de seguridad comparable con el mostrado por los anticolinérgicos. Produce menos sequedad de boca que tolterodina, pero no hay diferencias en el número de abandonos debido a reacciones adversas. A diferencia de los anticolinérgicos, hay que tener precaución cuando se administra con medicamentos de estrecho margen terapéutico metabolizados por el CYP2D6. En cuanto a la seguridad cardiovascular, produce un modesto incremento del pulso y la presión arterial. El Plan de Riesgos de la EMA señala como riesgos importantes el incremento de la frecuencia cardíaca y la taquicardia, y las reacciones de hipersensibilidad²⁻⁵.

Mirabegrón presenta un coste similar a solifenacina y fesoterodina, pero es más caro que tolterodina, trospio y oxibutinina.

En conclusión, mirabegrón no aporta ninguna ventaja adicional en el tratamiento del SVH, por lo que no supo-

ne un avance terapéutico. Su eficacia clínica es muy modesta y comparable al conseguido con el resto de fármacos aprobados para esta indicación, y presenta un mayor coste que otras alternativas terapéuticas. Además, los riesgos cardíacos, infecciones urinarias, y la incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo, sólo hacen posible considerarlo como una alternativa a los anticolinérgicos cuando éstos estén contraindicados, son clínicamente ineficaces o sus efectos adversos son inaceptables.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflicto de interés

Referencias

1. Adot JM; Estaban M; Batista JE; Salinas J. Guía vejiga hiperactiva de la AEU. Asociación Española de Urología; 2014.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report (EPAR) for Betmiga®. European Medicines Agency; 2012 EMEA/H/C/002388 www.ema.europa.eu
3. Burkhard FC et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence. European Association of Urology; 2016 <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>
4. Gormley EA et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline; 2014 <http://www.auanet.org>
5. Comité de Medicamentos de Uso Humano. Ficha Técnica de Betmiga. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2012 <http://www.ema.europa.eu>
6. Nitti VW et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2013;189(4):1388-95. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.017 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
7. Herschorn S et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology.* 2013;82(2):313-20. doi: 10.1016/j.urology.2013.02.077. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
8. Khullar V et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomized European-Australian phase 3 trial. *EurUrol.* 2013;63(2):283-95. doi:10.1016/j.eururo.2012.10.016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
9. Chapple CR et al. 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.* 2013;63(2):296-305. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
10. Centro andaluz de documentación e información de medicamentos. Informe de evaluación de medicamentos: mirabegrón; CADIME2014; (03) <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2014-03>
11. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de atención primaria de Euskadi. Informe evaluación de mirabegrón, N° 216/2014. ISSN 2171-8954. CEVIME. Gobierno Vasco, departamento de salud; 2014 http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/es_nme/adjuntos/Mirabegron_informe.pdf
12. Shamliyan T et al. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: A systematic review. *Ann In-*

- tern Med. 2012;156(12):861-74. doi: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00436. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
13. Lukacz ES et al. Treatment of urinary incontinence in women; Up-to-date Rev 2016.
 14. National Institute for Health & Clinical excellence. Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder. NICE clinical guideline. TA290; 2013. <http://www.nice.org.uk>
 15. Hay-Smith J. Fármacos anticolinérgicos para el tratamiento sintomático de la vejiga hiperactiva en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue .Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.).
 16. Scottish Medicines Consortium. Assessment of mirabegron;SMC No. (862/13); Mayo 2013.
 17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín Mensual AEMPS sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. AEMPS; Febrero 2016. http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2016/febrero/docs/boletin-mensual_febrero-2016.pdf
 18. Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios. Carta de seguridad a los profesionales sanitarios. AEMPS; 2015 <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2015/DHCP-Betmiga-07-septiembre-2015.pdf>
 19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (fecha de consulta Junio 2015) <http://www.whocc.no/>