
Mirabegró per al tractament dels símptomes urinaris en la síndrome de bufeta hiperactiva

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

Versió del 14 de març de 2019*

Substitueix la versió del 7 de gener de 2015

*Aquest document conté l'informe d'avaluació comparada amb el dictamen del Programa d'harmonització publicat al gener de 2015 i una esmena a aquest informe (lloc en la terapèutica, conclusió i dictamen) realitzada durant el procediment de recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Esmena a documents d'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF)

Medicament avaluat (principi actiu i nom comercial)

Mirabegró (Betmiga®)

Indicació avaluada

Tractament simptomàtic de la urgència, augment de la freqüència de micció i/o incontinència d'urgència que pot produir-se en pacients adults amb síndrome de bufeta hiperactiva.

Document que s'esmena

informe i dictamen

<http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/mirabegron>

Motiu pel qual s'inicia l'esmena (*especifiqueu-lo*)

Recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Data de l'esmena

10 d'octubre de 2018

Esmena núm. 1

Text esmenat

Lloc en la terapèutica (pàgina 2) i Conclusió i dictamen (pàgina 9):

Actualment no es disposa de dades directes de l'eficàcia i seguretat de mirabegró davant els seus comparadors. L'eficàcia demostrada davant placebo, a curt termini, és d'escassa rellevància clínica. Respecte a la seva seguretat, compta amb un pla de riscos per ampliar informació sobre les reaccions adverses detectades en els assajos clínics (increment de la freqüència cardíaca, hipersensibilitat). Per tant, es recomana continuar utilitzant les alternatives terapèutiques amb major experiència d'ús.

Conclusió i dictamen (pàgina 9):

Qualificació C: Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.

Justificació dels canvis

El mirabegró és un agonista selectiu del receptor β_3 adrenèrgic, una nova família d'antiespasmòdics urinaris. En l'avaluació inicial es va concloure que l'eficàcia observada davant de placebo en la reducció del nombre de miccions i episodis d'incontinència urinària era d'escassa rellevància clínica i que no es disposava de dades comparatives directes respecte als anticolinèrgics, considerats els fàrmacs d'elecció per a pacients amb síndrome de bufeta hiperactiva quan està indicat el tractament farmacològic.¹⁻³

Pel que fa a la seguretat, es va considerar que existien algunes incerteses, especialment a nivell cardiovascular, i que la informació a llarg termini era limitada. Cal destacar que en el període postcomercialització s'ha contraindicat el seu ús en pacients amb hipertensió greu no controlada.⁴

Durant el procés de recategorització s'ha identificat nova evidència publicada, d'entre la que destaquen sis assaigs clínics aleatoritzats,⁵⁻¹⁰ dues anàlisis *post-hoc* dels estudis pivot,^{11,12} dues metanàlisis,^{13,14} una comparació indirecta amb anticolinèrgics¹⁵ i dos estudis retrospectius que avaluen l'adherència i la persistència al tractament.^{16,17}

De la nova evidència, el més rellevant és l'estudi BEYOND, un assaig clínic aleatoritzat fase III de no inferioritat davant de solifenacina i de 12 setmanes de durada en pacients que havien pres anticolinèrgics prèviament i estaven descontents amb la seva eficàcia. Mirabegró (dosi de 50 mg) no va demostrar la no inferioritat respecte a solifenacina (dosi de 5 mg) en la variable primària de nombre de miccions diàries.¹⁰

Pel que fa a altra evidència, en les metanàlisis s'observa una eficàcia de mirabegró en el control dels símptomes urinaris similar a la dels anticolinèrgics. Els estudis observacionals d'adherència i persistència van mostrar resultats lleugerament millors per a mirabegró que per als anticolinèrgics, però en termes absoluts els valors observats també són modestos.¹³⁻¹⁷

Es considera que el benefici clínic obtingut amb mirabegró davant de placebo és modest i que no ha demostrat la no inferioritat en un assaig clínic enfront de solifenacina, un dels anticolinèrgics més utilitzats. D'altra banda, té un perfil de seguretat menys conegut, està contraindicat en pacients amb hipertensió arterial greu no controlada i s'ha de monitorar la pressió arterial periòdicament. En aquest sentit, tal i com recull l'avaluació inicial, no es pot concloure valor afegit de mirabegró.

Text nou

Acord:

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica, en relació amb l'ús de mirabegró per al tractament dels símptomes urinaris de la síndrome de bufeta hiperactiva en l'àmbit del CatSalut, considera que **no es poden identificar situacions clíniques en les quals el seu ús sigui prioritari**.

Per tant, en pacients amb síndrome de bufeta hiperactiva si es considera necessari el tractament farmacològic quan les mesures no farmacològiques no hagin estat efectives, es recomana utilitzar preferentment la tolterodina.

➤ **Categoria D: Medicaments sense valor terapèutic afegit**

Referències bibliogràfiques

1. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a Randomized Phase III Trial of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder. *J Urol*. 2013;189(4):1388-95.
2. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronero J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and Tolerability of Mirabegron, a β 3-Adrenoceptor Agonist, in Patients with Overactive Bladder: Results from a Randomised European–Australian Phase 3 Trial. *Eur Urol*. 2013;63(2):283-95.
3. Herschorn S, Barkin J, Castro-Díaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, 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.
4. Fitxa tècnica de Betmiga® (mirabegró). Astellas Pharma Europe, B.V. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [citat juliol 2018]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/112809010/FT_112809010.pdf

5. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β 3 -adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2014;113(6):951-60.
6. Kuo H-C, Lee K-S, Na Y, Sood R, Nakaji S, Kubota Y, et al. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. *Neurourol Urodyn.* 2015;34(7):685-92.
7. Yamaguchi O, Ikeda Y, Ohkawa S. Phase III Study to Assess Long-Term (52-Week) Safety and Efficacy of Mirabegron, a β 3 -Adrenoceptor Agonist, in Japanese Patients with Overactive Bladder. *LUTS Low Urin Tract Symptoms.* 2017;9(1):38-45.
8. Matsukawa Y, Takai S, Funahashi Y, Yamamoto T, Gotoh M. Urodynamic Evaluation of the Efficacy of Mirabegron on Storage and Voiding Functions in Women With Overactive Bladder. *Urology.* 2015;85(4):786-90.
9. Vecchioli Scaldazza C, Morosetti C. Comparison of Therapeutic Efficacy and Urodynamic Findings of Solifenacin Succinate versus Mirabegron in Women with Overactive Bladder Syndrome: Results of a Randomized Controlled Study. *Urol Int.* 2016;97(3):325-9.
10. Batista JE, Kölbl H, Herschorn S, Rechberger T, Cambroner J, Halaska M, et al. The efficacy and safety of mirabegron compared with solifenacin in overactive bladder patients dissatisfied with previous antimuscarinic treatment due to lack of efficacy: results of a noninferiority, randomized, phase IIIb trial. *Ther Adv Urol.* 2015;7(4):167-79.
11. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Blauwet MB, Nazir J, Odeyemi IA, et al. Patient-reported outcomes with the β 3 -adrenoceptor agonist mirabegron in a phase III trial in patients with overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2016;35(8):987-94.
12. Chapple C, Khullar V, Nitti VW, Frankel J, Herschorn S, Kaper M, et al. Efficacy of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of overactive bladder by severity of incontinence at baseline: A post hoc analysis of pooled data from three randomised phase 3 trials. *Eur Urol.* 2015;67(1):11-4.
13. Chen H-L, Chen T-C, Chang H-M, Juan Y-S, Huang W-H, Pan H-F, et al. Mirabegron is alternative to antimuscarinic agents for overactive bladder without higher risk in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2018;(0123456789):1-13.
14. Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA, McVary KT, Moncada I, Gravas S, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol.* 2018;25(3):196-205.
15. Obloza A, Kirby J, Yates D, Toozs-Hobson P. Indirect treatment comparison (ITC) of medical therapies for an overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(7):1824-31.
16. Wagg AS, Foley S, Peters J, Nazir J, Kool-Houweling L, Scrine L. Persistence and adherence with mirabegron vs antimuscarinics in overactive bladder: Retrospective analysis of a UK General Practice prescription database. *Int J Clin Pract.* 2017;71(10):1-10.
17. Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guelfucci F, et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol.* 2017;72(3):389-99.

Mirabegró[®] Betmiga[®]

Indicació avaluada: Tractament simptomàtic de la urgència, augment de la freqüència de micció i/o incontinència d'urgència que pot produir-se en pacients adults amb síndrome de bufeta hiperactiva.

COMPARADOR: Tolterodina.

Punts clau

- Mirabegró és el primer d'una nova classe de fàrmacs, agonista dels receptors beta 3 adrenèrgics, autoritzat per al tractament simptomàtic de la urgència, l'increment de la freqüència de micció i/o la incontinència d'urgència en pacients amb síndrome de bufeta hiperactiva.
- No s'han realitzat comparacions directes de mirabegró davant la resta de tractaments farmacològics considerats de primera línia per al tractament de la síndrome de bufeta hiperactiva (fàrmacs anticolinèrgics). No es disposa de dades d'eficàcia de mirabegró a llarg termini, ja que els 3 estudis principals van tenir una durada de 12 setmanes.
- La millora observada amb mirabegró respecte al placebo, mesurada com el nombre d'episodis d'incontinència al dia o en el nombre mig de miccions en 24 hores, és d'escassa rellevància clínica.
- Mirabegró no ha estat estudiat en pacients amb hipertensió greu ni en pacients amb antecedents de prolongació de l'interval QT o en tractament amb fàrmacs que puguin alterar el QT.
- No es coneix la seva seguretat a llarg termini i el pla de riscos de l'Agència Europea del Medicament assenyalava com riscos importants identificats l'increment de la freqüència cardíaca i les reaccions d'hipersensibilitat.
- En determinades situacions (pacients amb insuficiència renal o hepàtica greus i/o en tractament concomitant amb inhibidors del CYP3A) és necessari reduir la dosi habitual de mirabegró a 25 mg al dia, però els únics comprimits actualment disponibles són de 50 mg i no es poden partir de manera que no és possible realitzar l'ajust posològic necessari en aquests casos.

Paraules clau: síndrome de bufeta hiperactiva, incontinència urinària, urgència miccional, anticolinèrgics.

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHF-APC*

N.09/2014

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Betmiga[®] 50 mg comprimits d'alliberament prolongat; Astellas Pharma Europe, B.V.

CODI ATC

G04BD12

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Febrer 2013

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

DATA D'AVALUACIÓ

Juny 2014

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

La bufeta hiperactiva es defineix com la necessitat imperiosa d'orinar, normalment acompanyada per un increment en la freqüència i nictúria, amb o sense incontinència, en absència d'infecció urinària o altres patologies¹. La bufeta hiperactiva sense incontinència és un diagnòstic controvertit.

Atès que la incontinència és una patologia que implica problemes socials, personals i econòmics, l'avaluació dels resultats dels tractaments hauria de contemplar tant els símptomes com la qualitat de vida i l'impacte socioeconòmic.

El tractament inicial per a tots els pacients amb incontinència urinària inclou canvis en l'estil de vida i tractament conductual (entrenament vesical, exercici dels músculs pelvians). Aquests últims poden ser tan eficaços com el tractament farmacològic en la incontinència d'urgència. El tractament conductual s'hauria de mantenir almenys tres mesos abans de considerar el tractament farmacològic². Els anticolinèrgics són els fàrmacs per als quals es disposa de més dades d'eficàcia i seguretat encara que els beneficis respecte al placebo són petits.

El mirabegró és el primer d'una nova classe de fàrmacs, agonista dels receptors beta 3 adrenèrgics. Els assajos realitzats amb aquest fàrmac són de curta durada, la qual cosa dificulta l'avaluació de l'eficàcia real del mirabegró a llarg termini. Existeix una alta resposta al placebo de manera que la millora absoluta amb el mirabegró és d'escassa rellevància clínica. En

els assajos clínics el mirabegró no arriba a disminuir un episodi d'incontinència/dia respecte al placebo i en quant al nombre de miccions/dia tampoc no va aconseguir disminuir una micció al dia més que placebo en pacients que tenien una mitjana diària d'11-12 miccions.

No s'han realitzat assajos comparatius davant els anticolinèrgics. No sembla haver-hi diferències d'eficàcia encara que sí té un perfil d'efectes adversos una mica diferent, però no necessàriament millor. Produeix menor sequedat de boca que la tolterodina però sense diferències en el nombre d'abandonaments a conseqüència de les reaccions adverses. A diferència dels anticolinèrgics cal tenir precaució quan s'administra amb medicaments d'estret marge terapèutic metabolitzats pel CYP2D6. No es disposa de dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini. En alguns pacients és necessari realitzar una disminució de dosi però les presentacions actualment comercialitzades no permeten realitzar aquests ajustos posològics.

Actualment no es disposa de dades directes de l'eficàcia i seguretat de mirabegró davant els seus comparadors. L'eficàcia demostrada davant placebo, a curt termini, és d'escassa rellevància clínica. Respecte a la seva seguretat, compta amb un pla de riscos per ampliar informació sobre les reaccions adverses detectades en els assajos clínics (increment de la freqüència cardíaca, hipersensibilitat). Per tant, es recomana continuar utilitzant les alternatives terapèutiques amb major experiència d'ús.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades³

Tractament simptomàtic de la urgència, augment de la freqüència de micció i/o incontinència d'urgència que pot produir-se en pacients adults amb síndrome de bufeta hiperactiva.

Mecanisme d'acció³

El mirabegró és un agonista selectiu del receptor beta 3 adrenèrgic que és dominant al múscul detrusor. L'activació d'aquest receptor en el trígon vesical indueix la relaxació del múscul llis de la bufeta. Es considera que amb això s'aconsegueix augmentar la capacitat de la bufeta i disminuir la freqüència de les contraccions i, per tant, de les miccions involuntàries.

Dades farmacocinètiques³

Després de la seva administració oral el fàrmac s'absorbeix fins a assolir la concentració plasmàtica màxima entre les 3 i les 4 hores. Les concentracions en estat estacionari s'aconsegueixen en els 7 dies següents a iniciar l'administració de mirabegró una vegada al dia. Es distribueix àmpliament i s'uneix a proteïnes plasmàtiques (71%). Es metabolitza a través de múltiples vies que impliquen dealquilació, oxidació, glucuronidació i hidròlisi. La semivida és d'aproximadament 50 hores. S'elimina el 55% en orina (25% inalterat) i el 34% en femta.

Posologia i forma d'administració³

La dosi recomanada és de 50 mg una vegada al dia amb o sense aliments.

En pacients amb insuficiència renal o hepàtica cal tenir en compte les recomanacions sobre ajust de dosis incloses a la taula 1 en funció de si mirabegró s'administra en absència o en presència d'inhibidors potents del CYP3A.

Taula 1. Recomanacions d'ajust de dosi de mirabegró en funció del grau d'insuficiència renal o hepàtica i l'administració concomitant d'inhibidors potents del CYP3A.

		Sense administració concomitant amb un inhibidor potent del CYP3A [‡]	Administració concomitant amb un inhibidor potent del CYP3A [‡]
Insuficiència renal [*]	Lleu	50 mg	25 mg [§]
	Moderada	50 mg	25 mg [§]
	Greu	25 mg [§]	No recomanada
Insuficiència hepàtica [†]	Lleu	50 mg	25 mg [§]
	Moderada	25 mg [§]	No recomanada

^{*} **IR lleu:** TFG de 60 a 89 ml/min/1,73 m²; **IR moderada:** TFG de 30 a 59 ml/min/1,73 m²; **IR greu:** TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m².

[†] **IH Lleu:** Child-Pugh Classe A; **Moderada:** Child-Pugh Classe B.

[‡] Inhibidors potents del CYP3A: itraconazole, ketoconazole, claritromicina, ritonavir.

[§] A data de publicació de l'informe la dosi de 25 mg no està comercialitzada. Els comprimits de 50 mg no es poden partir.

Forma d'administració

El comprimit ha de prendre's amb líquid i empassar-se sencer sense mastegar, partir o triturar.

En aquells pacients que requereixen la dosi de 25 mg, actualment no hi ha possibilitat d'administració ja que els comprimits de 50 mg no es poden partir i els comprimits de mirabegró de 25 mg no estan encara comercialitzats.

Dades d'eficàcia

No s'han realitzat assajos comparatius de mirabegró amb altres fàrmacs utilitzats en el tractament de la bufeta hiperactiva. Els assajos realitzats són de curta durada, fet que dificulta l'avaluació de l'eficàcia real del mirabegró a llarg termini.

L'autorització del mirabegró es basa en 3 estudis (taula 2) controlats amb placebo, doble cec, de 12 setmanes de durada. Els pacients seleccionats eren majors de 18 anys (el 38% eren ≥ 65 anys), amb símptomes de bufeta hiperactiva durant almenys tres mesos, amb una freqüència urinària mitjana de ≥ 8 miccions/24 h i havien de tenir almenys 3 episodis d'urgència amb o sense incontinència urinària, recollits en un diari

miccional de 3 dies durant el període de preinclusió. Es van excloure els pacients amb: incontinència d'estrès significativa o mixta amb predomini d'estrès i aquells amb un volum mig d'orina/dia superior a 3.000 ml⁴. També van ser exclosos els pacients amb hipertensió greu i els pacients amb alteracions clíniques de l'ECG.

Tal com es mostra a la taula 2, en els assajos es van comparar dosis de 25 mg, 50 mg i 100 mg de mirabegró davant placebo. Un dels estudis també va incloure un braç amb tolterodina 5 mg com a control actiu però aquest assaig no estava dissenyat per realitzar una comparació directa entre el mirabegró i la tolterodina⁵.

Taula 2. Característiques dels assajos clínics inclosos

Estudis	Disseny	N	Durada	Grup intervenció	Grup control
Khullar et al., 2013 ⁵	ACA, fase III, DC, comparatiu front PBO i davant control actiu, MC	1.978 pacients	12 setmanes	MIRA 50 mg/1 vegada al dia MIRA 100 mg/1 vegada al dia	PBO /1 vegada al dia TOL ER 4 mg /1 vegada al dia*
Nitti et al., 2012 ⁶	ACA, fase III, DC, comparatiu front placebo, MC	1.329 pacients	12 setmanes	MIRA 50 mg/1 vegada al dia MIRA 100 mg/1 vegada al dia	PBO /1 vegada al dia
Herschorn et al., 2013 ⁷	ACA, fase III, DC, comparatiu front placebo, MC	1.306 pacients	12 setmanes	MIRA 25 mg/1 vegada al dia MIRA 50 mg/1 vegada al dia	PBO /1 vegada al dia

ACA: assaig clínic aleatoritzat; DC: doble cec; ER: extended release; MC: multicèntric; MIRA: mirabegró; PBO: placebo; TOL: tolterodina

*El disseny de l'estudi no contemplava una comparació directa davant tolterodina. Els resultats d'aquest grup són exploratoris.

Les variables co-primàries d'eficàcia van ser les mateixes en els tres estudis⁴:

- Nombre mig d'episodis d'incontinència durant 24 hores, definit com el canvi des del nivell basal fins al final del tractament en el nombre mig d'episodis d'incontinència durant 24 hores, basat en un diari miccional de 3 dies. Només va ser avaluable en el subgrup de pacients amb incontinència.
- Nombre mig de miccions en 24 hores, definida com el canvi des del nivell basal fins al final del tractament en el nombre mig de miccions en 24 hores, basada en un diari miccional de 3 dies.

Entre les variables secundàries hi havia: volum mitjà/micció, canvi en el nombre mig de miccions/24 h a les 4 setmanes, canvi en el nombre mig d'episodis d'incontinència/24 h a les 4 setmanes i el percentatge de responedors amb zero episodis.

El nombre de pacients inclosos en els tres assajos va ser 4.622. La majoria dels subjectes inclosos van ser dones (entre el 72 i el 83%) de raça blanca. La mitjana d'edat va ser de 59 a 61 anys, segons l'estudi, i l'índex de massa corporal (IMC) mitjà dels participants era entre 27,8 i 30,2 kg/m², en els diferents assajos. Els participants tenien una mitjana d'11 a 12 miccions/24h, de 2 a 3 episodis d'incontinència (en el subgrup d'incontinents) i una necessitat imperiosa d'orinar d'intensitat moderada a greu. No tots els pacients inclosos eren incontinents, el percentatge d'incontinents era del 59% en 2 dels assajos⁷, i del 70% en el tercer⁶. Entre el 49% i el 60% dels pacients havien estat en tractament previ amb anticolinèrgics⁴.

A la taula 3 es mostren els resultats de les variables co-primàries d'eficàcia en cada un dels grups de tractament. Les diferències en la disminució en el nombre d'episodis d'incontinència/24 h entre el mirabegró (50 mg) i placebo, encara que estadísticament significatives, van ser d'escassa rellevància clínica: -0,34⁶, -0,41⁵ y -0,42⁷.

Les diferències entre tolterodina i placebo (-0,10) no van ser estadísticament significatives⁵.

En el cas de les diferències en la disminució en el nombre de miccions/24 h entre el mirabegró (50 mg) i placebo, encara que els resultats van mostrar diferències estadísticament significatives, aquestes van ser d'escassa rellevància clínica: -0,42⁷, -0,60⁵ y -0,61⁶. Les diferències entre tolterodina i placebo (-0,25) tampoc no van ser estadísticament significatives⁵.

El percentatge de responedors amb zero episodis d'incontinència a les 12 setmanes per a mirabegró 50 mg i placebo va ser 45,1% davant 40,5%, respectivament (47,3% al braç de tolterodina)³.

Adicionalment es disposa d'un estudi amb un objectiu principal de seguretat de 12 mesos de durada en el qual també es van avaluar variables secundàries d'eficàcia. Aquest estudi va incloure dades de 2.452 pacients -part dels quals provenien d'estudis previs- que van ser distribuïts a 3 branques de tractament (mirabegró 50 i 100 mg i tolterodina 4 mg)⁸. La reducció en el nombre d'episodis d'incontinència/24h van ser de -1,01 episodis amb mirabegró 50 mg i de -1,26 episodis en els pacients que van rebre tolterodina. El canvi en el nombre de miccions/24h va ser de -1,27 i -1,39 per a mirabegró 50 mg i tolterodina, respectivament. No hi va haver comparació amb placebo i no es va realitzar

la comparació entre mirabegró i tolterodina perquè l'assaig no estava dissenyat per a això.

Respecte als resultats obtinguts en els 2 estudis que van incloure un braç de tractament amb la dosi de mirabegró de 100 mg -no autoritzada- no es va observar una major eficàcia d'aquesta dosi respecte a la de 50 mg.

Algunes de les principals limitacions dels assajos disponibles són les següents:

- La seva curta durada, limitada a 12 setmanes de tractament, que dificulta l'avaluació de l'eficàcia real del mirabegró a llarg termini.
- L'alta resposta al placebo, de manera que la millora absoluta observada amb el mirabegró és molt petita i sembla ser clínicament irrellevant a la pràctica clínica habitual.
- L'existència d'episodis d'incontinència no va ser un criteri d'inclusió en els assajos principals. La covariable primària de disminució d'episodis d'incontinència només es va poder avaluar en el subgrup de pacients amb incontinència al principi de l'assaig. Tal com recull l'informe de l'Agència Europea del Medicament (EMA) aquest fet es considera una deficiència del disseny dels assajos ja que, en analitzar aquesta variable en la població per intenció de tractar (ITT), la magnitud de l'efecte disminueix.

Taula 3. Resultats de les variables co-primàries d'eficàcia en els 3 estudis pivots.

	Khullar et al. ⁵				Nitti et al. ⁶			Herschorn et al. ⁷	
	PBO	MIRA 50 mg	MIRA 100 mg	TOL 4 mg	PBO	MIRA 50 mg	MIRA 100 mg	PBO	MIRA 50 mg
Canvi en la mitjana del núm. episodis incontinència / 24h (IC95%)	-1,17 (-1,39 a -0,95)	-1,57 (-1,79 a -1,35)	-1,46 (-1,68 a -1,23)	-1,27 (-1,49 a -1,05)	-1,13 (-1,35 a -0,91)	-1,47 (-1,69 a -1,25)	-1,63 (-1,86 a -1,40)	-0,96 (-1,19 a -0,72)	-1,38 (-1,62 a -1,14)
Canvi en la mitjana del núm. mig miccions / 24h	-1,34 (-1,12 a -1,55)	-1,93 (-2,15 a -1,72)	-1,77 (-1,99 a -1,56)	-1,59 (-1,80 a -1,37)	-1,05 (-1,31 a -0,79)	-1,66 (-1,92 a -1,40)	-1,75 (-2,01 a -1,48)	-1,18 (-1,42 a -0,94)	-1,60 (-1,84 a -1,36)

MIRA: mirabegró; PBO: placebo; TOL: tolterodina.

Dades de seguretat

Reaccions adverses

La majoria de les reaccions adverses comunicades en els assajos van ser d'intensitat lleu a moderada. Entre les més freqüents als pacients tractats amb mirabegró amb 50 mg es troben la taquicàrdia (1,2%) i les infeccions del tracte urinari (2,9%). Entre les reaccions adverses greus s'inclouïa la fibril·lació auricular (0,2%)³.

S'ha publicat també un assaig⁸ de 12 mesos de durada que valora la seguretat del mirabegró a dosi de 50 i 100 mg al dia. Aquest assaig no va ser controlat amb placebo sinó que utilitzava tolterodina d'alliberament prolongat 4 mg com a control actiu. Les reaccions adverses més freqüents van ser similars entre ambdós grups excepte la sequedat de boca, 8,6% amb tolterodina davant 2,8% amb mirabegró 50 mg. Es van comunicar esdeveniments adversos greus en el 5,2% i 6,2% dels pacients tractats amb mirabegró (a dosi de 50 i 100 mg respectivament) i en el 5,4% dels pacients que van rebre tolterodina. L'abandonament del tractament com a conseqüència de les reaccions adverses es va produir en el 6,4% i 5,9% dels pacients amb mirabegró (50 i 100 mg respectivament) i en el 6,0% dels pacients amb tolterodina.

Contraindicacions³

- Hipersensibilitat als principis actius o a algun dels excipients.

Precaucions³

- **Hipertensió:** no s'ha avaluat en pacients amb hipertensió greu no controlada (PAS \geq 189 mm Hg i/o PAD \geq 110 mm Hg) pel que no es recomana el seu ús en aquest tipus de pacients. Les dades són limitades en pacients amb hipertensió en estadi 2 (PAS \geq 160 mm Hg o PAD \geq 100 mm Hg).
- **Pacients amb prolongació de l'interval QT:** durant la seva fase de desenvolupament, mirabegró a dosis terapèutiques no ha causat prolongació de l'interval QT clínicament rellevant. Tanmateix, com que en aquests assajos no es van incloure pacients amb antecedents de prolongació de l'interval QT ni pacients en tractament amb medicaments que prolonguen l'interval QT, es desconeix l'efecte en aquesta població i per tant es recomana precaució en el cas de l'administració del mirabegró.

Interaccions amb aliments i medicaments³

- **Efecte dels inhibidors enzimàtics**

En general, no es requereix ajust de dosi quan el mirabegró es combina amb inhibidors del citocrom

CYP3A. Tanmateix, en pacients amb insuficiència renal lleu o moderada (TFG de 30 a 89 ml/min/1,73 m²) o insuficiència hepàtica lleu (Child Pugh Classe A) que reben de forma concomitant inhibidors potents del CYP3A tals com a itraconazole, ketoconazole, ritonavir i claritromicina, la dosi recomanada és de 25 mg/dia (dosi no comercialitzada). No es recomana el mirabegró en pacients amb insuficiència renal greu (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) o insuficiència hepàtica moderada (Child Pugh Classe B) en tractament concomitant amb inhibidors potents del CYP3A.

- **Efecte dels inductors enzimàtics**

Les substàncies que són inductors del CYP3A disminueixen les concentracions plasmàtiques del mirabegró. No es requereix ajust de dosi del mirabegró quan s'administrin dosis terapèutiques de rifampicina o altres inductors.

- **Efecte del mirabegró sobre els substrats CYP2D6**

Es recomana precaució si mirabegró s'administra de forma concomitant amb medicaments que tenen un estret marge terapèutic i que siguin metabolitzats de forma significativa pel CYP2D6, tals com antiarítmics tipus 1 C (flecainida, propafenona) i antidepressius tricíclics (imipramina, desipramina).

- **Efecte del mirabegró als transportadors**

El mirabegró és un inhibidor feble de la glicoproteïna P (P-gp) pel que quan s'administra junt amb digoxina (substrat de P-gp) inicialment s'hauria de prescriure la menor dosi possible de digoxina i monitorar els seus nivells plasmàtics per ajustar la dosi. S'hauria de considerar la possible interacció amb altres substrats P-gp sensibles com dabigatran.

L'augment de l'exposició al mirabegró a causa d'interaccions farmacològiques pot estar associat amb augments de la freqüència del pols.

Utilització en grups especials³

Pacients d'edat avançada: No existeixen recomanacions especials.

Pacients pediàtrics: No s'ha establert la seguretat i eficàcia en menors de 18 anys.

Insuficiència renal: No es recomana el seu ús en pacients amb malaltia renal terminal (TFG $<$ 15 ml/min/1,73 m² o hemodiàlisi). En insuficiència renal greu (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) la dosi recomanada

són 25 mg (dosi no comercialitzada i els comprimits de 50 mg no es poden partir) i no s'ha d'utilitzar si els pacients estan en tractament amb un inhibidor potent del CYP3A.

Insuficiència hepàtica: No s'ha estudiat en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh classe C) per la qual cosa no es recomana el seu ús en aquest cas. En pacients amb insuficiència hepàtica moderada (Child-Pugh classe B) la dosi recomanada són 25 mg (dosi no comercialitzada i els comprimits de 50 mg no es poden partir) i en cas de tractament amb un inhibidor CYP3A potent no es recomana el seu ús.

Embaràs: Les dades són limitades. Els estudis realitzats en animals han mostrat toxicitat per a la reproducció. No es recomana la seva utilització durant l'embaràs ni en dones en edat fèrtil que no estiguin utilitzant mètodes anticonceptius.

Lactància: No s'ha d'administrar durant la lactància.

Pla de Riscos de l'Agència Europea del Medicament (EMA)⁴

Tots els nous fàrmacs en el moment de la seva comercialització disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins que s'acumuli major experiència. Per aquesta raó, per a tots els nous fàrmacs autoritzats, l'EMA sol·licita establir un pla de riscos. El pla de riscos de mirabegró inclou 2 riscos importants identificats (increment de la freqüència cardíaca i taquicàrdia, i reaccions d'hipersensibilitat) i 5 riscos importants potencials (prolongació QT, hipertensió, infeccions del tracte urinari, toxicitat embrio-fetal i tractament concomitant amb substrats CYP2D6 amb estret marge terapèutic). Consideren que hi ha mancança d'informació en algunes situacions com a malaltia renal terminal, insuficiència hepàtica greu, hipertensió greu no controlada, pacients amb malaltia cardiovascular i un major risc de desenvolupar insuficiència cardíaca, en pediatria i en pacients amb disminució dels limfòcits. En tots aquests casos recomanen farmacovigilància rutinària i a més recomanen realitzar un estudi postautorització per investigar la seguretat cardiovascular, especialment en ancians.

Costos

Cost incremental

A la taula 4 es presenta el cost del tractament anual amb mirabegró, a la seva dosi habitual de 50 mg al dia (única presentació actualment comercialitzada), davant el cost del tractament amb altres alternatives de tractament farmacològic disponibles (oxibutinina, trospi, tolterodina, solifenacina i fesoterodina).

Taula 4. Comparativa de cost del tractament avaluat davant altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2014.

	Mirabegró	Oxibutinina	Trospi	Tolterodina	Solifenacina	Fesoterodina
Presentació	Betmiga® 50 mg; 30 comprimits	Ditropan® 5 mg; 60 comprimits	Uraplex® 20 mg; 60 comprimits	Tolterodina Neo EFG 4 mg; 28 comprimits	Vesicare® 5 mg; 30 comprimits	Toviaz® 4 mg; 28 comprimits
Preu envàs (PVP)*	45,12	4,15	10,71	28,58	50,03	47,64
Preu unitari	1,50	0,07	0,18	1,02	1,67	1,70
Posologia	50 mg/ 1 vegada al dia	5 mg/ 3 vegades al dia	20 mg/ 2 vegades al dia	4 mg /1 vegada al dia	5 mg/1 vegada al dia	4 mg/1 vegada al dia
Cost dia	1,50	0,21	0,36	1,02	1,67	1,70
Cost tractament anual	548,96	75,73	130,31	372,56	608,70	621,02
Cost incremental anual davant els comparadors de referència				+473,23 € davant oxibutinina +418,65 € davant trospi +176,4 € davant tolterodina -59,74 € davant solifenacina -72,06 € davant fesoterodina		

* PVP IVA, consultat en el Catàleg de Productes Farmacèutics del CatSalut, Juny 2014.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 5 es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de mirabegró.

Taula 5: Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre mirabegró en la indicació avaluada.

Institució	Àmbit	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Regne Unit	Es recomana mirabegró com una opció per al tractament dels símptomes de la bufeta hiperactiva únicament en pacients en els quals els fàrmacs antimuscarínics estiguin contraindicats, no siguin efectius o causin efectes adversos intolerables ⁹ .
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC)	Regió Midlands (UK)	Se li va assignar un categoria B (Q4). La categoria B indica que la seva prescripció s'ha de limitar a determinades condicions i la classificació Q4 indica que el seu lloc en terapèutica és limitat (ja que existeixen alternatives amb major experiència d'ús) i que l'evidència disponible és feble (assajos d'eficàcia de curta durada i limitades comparacions davant altres alternatives). El seu ús podria ser adequat en pacients en qui ja s'han provat de 2 a 4 antimuscarínics ¹⁰ .
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	El seu ús es considera apropiat en el context del sistema nacional de salut escocès. Existeixen alternatives disponibles a un menor cost ¹¹ .

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre mirabegró i el comparador de referència, tolterodina.

1. Eficàcia comparada

No hi ha assajos clínics comparatius amb els fàrmacs anticolinèrgics i les dades sobre eficàcia es limiten a la durada dels assajos pivot, que va ser de 12 setmanes.

Un dels estudis incloïa una branca en tractament amb tolterodina 4 mg càpsules d'alliberament modificat però l'estudi no tenia per objectiu detectar diferències entre els dos fàrmacs, per tant els resultats només es poden considerar exploratoris. En aquest estudi tant la millora obtinguda per mirabegró com per tolterodina va ser d'escassa rellevància clínica.

Per comparacions indirectes, sembla que la magnitud de l'efecte de mirabegró és similar a altres fàrmacs utilitzats per al tractament de la bufeta hiperactiva¹².

Conclusió: Similar.

2. Seguretat comparada

No es coneix la seguretat de mirabegró a llarg termini, existeixen dubtes sobre l'actuació en pacients amb hipertensió i amb prolongació de l'interval QT i apareixen efectes secundaris rellevants com a taquicàrdia, infeccions del tracte urinari i fibril·lació auricular.

El percentatge d'abandonaments va ser similar en ambdós grups. La taxa de reaccions adverses també va ser similar excepte en el cas de la sequedat de boca (que va ser menor per a mirabegró que per a tolterodina). La majoria de les reaccions adverses detectades van ser d'intensitat lleu a moderada.

En determinats casos com són els pacients amb insuficiència renal o hepàtica greu o en pacients amb insuficiència renal o hepàtica lleu/moderada però en tractament concomitant amb inhibidors del CYP3A és necessari reduir la dosi habitual a 25 mg al dia. A data de publicació d'aquest informe els comprimits de 25 mg no s'han comercialitzat i els comprimits de 50 mg no es poden partir, per la qual cosa la dosificació adequada en aquests pacients no seria possible.

Conclusió: Inferior.

3. Pauta comparada

Similar a la tolterodina, ambdós s'administren una vegada al dia.

Conclusió: Similar.

4. Cost comparat

Major cost que tolterodina.

Conclusió i dictamen

QUALIFICACIÓ	
A	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.
B	El seu ús és adequat en situacions concretes.
C	Existeixen alternatives terapèutiques més adequades
D	Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent

Actualment no es disposa de dades directes de l'eficàcia i seguretat de mirabegró davant els seus comparadors. L'eficàcia demostrada davant placebo, a curt termini, és d'escassa rellevància clínica. Respecte a la seva seguretat, compta amb un pla de riscos per ampliar informació sobre les reaccions adverses detectades en els assajos clínics (increment de la freqüència cardíaca, hipersensibilitat). Per tant, es recomana continuar utilitzant les alternatives terapèutiques amb major experiència d'ús.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE MIRABEGRÓ: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS						
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió / exclusió)	Pauta de tractament	Variabls de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Intervals de confiança / valors p)	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
<p>Khullar V et al. European Urology 2013; 63 :283-95</p> <p>178-CL-046 (EPAR)</p> <p>Ref. 5</p> <p>Finançat Astellas</p>	<p>ACA, DC, controlat amb placebo i amb control actiu tolterodina, MC.</p> <p>No es realitza una comparació mirabegró/tolterodina.</p> <p>Objectiu: Avaluar l'eficàcia i seguretat del mirabegró davant placebo en pacients amb bufeta hiperactiva.</p>	<p>N =1987 aleatoritzats.</p> <p>Criteris d'inclusió: Pacients ≥ 18 anys, amb símptomes de bufeta hiperactiva durant almenys tres mesos. Havien de tenir una freqüència urinària mitja ≥ 8 vegades/24 h i almenys 3 episodis d'urgència amb o sense incontinència urinària, recollits en un diari miccional de tres dies.</p> <p>Criteris d'exclusió: incontinència d'estrès significativa o mixta amb predomini d'estrès, volum orina/dia > 3000 ml, amb sondatge permanent o intermitent, embaràs o lactància, neuropatia diabètica, evidència d'infecció urinària, inflamació crònica, pedres a la vesícula, radioteràpia pelviana prèvia o carcinoma dels òrgans pelvians, hipertensió greu, amb teràpia electroestimulant, en tractament farmacològic per a la bufeta hiperactiva, fàrmacs prohibits (anticolinèrgics/antiespasmòdics, substrats CYP2D6, inhibidors potents CYP3A4, antibiòtics/ antivirals, antifúngics, cisaprida, metoclopramida, nefazodona).</p>	<p>Aleatoritzats MIRA 50 mg n =497 MIRA 100 mg n =498 PBO n= 497 TOL ER 4 mg n =495</p> <p>Població incontinents considerada en variable 1: MIRA 50 mg n =293 MIRA 100 mg n =281 PBO n= 291 TOL ER 4 mg n =300</p> <p>Durada: 12 setmanes</p>	<p>Variabls principals:</p> <ol style="list-style-type: none"> Canvi des del nivell basal en el nombre mig d'episodis d'incontinència durant 24 hores. Canvi des del nivell basal en el nombre mig de miccions en 24 hores. <p>Basades ambdues en un diari miccional de 3 dies.</p> <p>Variabls secundàries:</p> <ol style="list-style-type: none"> Canvi des del nivell basal volum orina mil·lilitre/micció. Canvi des del nivell basal núm. episodis urgència (grau 3-4)/24h. Responedors % (zero episodis incontinència). 	<p>Variabls principals:</p> <p>Covariabls 1 MIRA 50 mg: -1,57* (-1,79 a -1,35) MIRA 100 mg: -1,46* (-1,68 a -1,23) TOL: -1,27 (-1,49 a -1,05) PBO: -1,17 (-1,39 a -0,95)</p> <p>Covariabls 2 MIRA 50 mg: -1,93* (-2,15 a -1,72) MIRA 100 mg: -1,77* (-1,99 a -1,56) TOL: -1,59 (-1,80 a -1,37) Placebo: -1,34 (-1,55 a -1,12)</p> <p>* diferència front placebo estadísticament significativa.</p> <p>Variabls secundàries:</p> <ol style="list-style-type: none"> Volum d'orina mil·lilitre/micció. MIRA 50 mg: 24,2* (20,3 a 28,2) MIRA 100 mg: 25,6* (21,6 a 29,5) TOL: 25,0* (21,1 a 28,9) PBO: 12,3 (8,4 a 16,3) Nº episodis d'urgència 3-4. MIRA 50 mg: -2,25* MIRA 100 mg: -1,96 TOL: -2,07* PBO: -1,65 <p>* diferència front placebo estadísticament significativa.</p> <ol style="list-style-type: none"> % de responedors. MIRA 50 mg: 45,1 MIRA 100 mg: 43,8 TOL: 47,3 PBO: 40,5 	<p>Aleatorització: 1+1</p> <p>Cec: 1</p> <p>Pèrdues: 1</p> <p>Total: 4</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; DC: doble cec; ER: extended release; MC: multicèntric; MIRA: mirabegró; PBO: placebo; TOL: tolterodina.

(#) Rang de puntuació: 0 - 5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		Mirabegró 50 mg	Tolterodina 4 mg
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	A partir dels criteris especificats (superior, semblant, inferior)	Perfil semblant reaccions, excepte freqüència sequedat de boca.	-
TAXA D'ABANDONAMENTS	% d'abandonaments per RAM dels principals ACA	No hi ha diferències en els ACA.	-
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (SI/NO)	No	No
	Ancians (SI/NO)**	Sí	Sí
	Embaràs (SI/NO)	No	No
	Lactància (SI/NO)	No	No
	Comorbiditat: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiència hepàtica (IH) • Insuficiència renal (IR) • D'altres 	IH moderada dosi 25 mg*. IH greu o associada a inh. CYP3A no recomanat. IR greu o lleu-moderada amb inh. CYP3A dosi 25 mg*. IR greu amb inh. CYP3A no recomanat.	IH greu dosi 2 mg. IR greu dosi 2 mg.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	Amb inh. potents CYP3A ajustar la dosi o evitar segons grau IR o IH.	Evitar amb inh. potents CYP3A.
		Precaució amb medicaments estret marge metabolitzats CYP2D6.	No inhibeix CYP2D6.
		Si s'administra digoxina monitorar nivells.	-
EFFECTE DE CLASSE	SI/NO	-	-
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	Relacionats amb la posologia i amb la forma d'administració	L'administració de mig comprimit per aconseguir dosi 25 mg quan no es poden partir.	No
PLA DE RISCOS	-	Si	-
ALERTES DE SEGURETAT	-	No descrit	No descrit
DADES DE SEGURETAT A LLARG TERMINI	SI/NO	No	Si

ACA: assaig clínic aleatoritzat; IH: insuficiència hepàtica; inh: inhibidors; IR: insuficiència renal; RAM: reacció adversa a medicament.

*Dosis 25 mg no comercialitzada. Els comprimits de 50 mg no es poden partir.

**El percentatge de pacients ≥ 65 anys en els assajos estava entorn del 38%.



BIBLIOGRAFIA

1. Nygaard I. Clinical practice. Idiopathic urgency urinary incontinence. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1156-62.
2. DuBeau CE. Treatment and prevention of urinary incontinence in women. In: Rose BD, editors. *UpToDate*, Waltham, MA (US); 2013. [Consultat 6 de març 2013]
3. Ficha técnica Betmiga. Astellas Pharma Europe B.V; 2012. Disponible a: <http://goo.gl/0C3Gzx>
4. European Public Assessment Report: Scientific discussion for Betmiga. Procedure No. EMEA/H/C/002388; 2013. Disponible a: <http://goo.gl/iwktFs>
5. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambroner J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol.* 2013;63(2):283-95.
6. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2013;189(4):1388-95.
7. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, et al. A Phase III, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of the beta Adrenoceptor Agonist, Mirabegron, in Patients With Symptoms of Overactive Bladder. *Urology.* 2013;82(2):313-20.
8. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, 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.
9. Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence; 2013. NICE Technology Appraisal Guidance 290.
10. Mirabegron (Betmiga®) for the treatment of overactive bladder. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee; August 2013.
11. Mirabegron 25mg and 50mg prolonged-release tablets (Betmiga®). SMC No.862/13. Scottish Medicines Consortium; May 2013.
12. Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, Sainfort Fo, Kane RL. Benefits and Harms of Pharmacologic Treatment for Urinary Incontinence in Women. *Ann Intern Med.* 2012;156(12):861-74.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: **Mirabegró.** Tractament simptomàtic de la urgència, augment de la freqüència de micció i/o incontinència d'urgència que pot produir-se en pacients adults amb síndrome de bufeta hiperactiva. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.

© 2014, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Octubre 2014. Barcelona

Dipòsit Legal: B. 22622-2014