
Propiverina 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

26 de setembre de 2018

Actualització de preus: 1 de desembre de 2018

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M. de Andrés, Patricia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Mercedes Fernández, Juana Flores, Núria Gutiérrez, Josep Jiménez, Susana Lastra, Rosa Madridejos, Manuel Masegosa, Andrea Molina, Vicente Morales, Rosa Morros, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Ruth Puig-Peiró, Rafel Ramos, Ana Maria Ríos, Pascual Solanas, Antonio Sánchez, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts clínics externs: Lluís Peri (Servei d'Urologia de l'Hospital Clínic de Barcelona), Alejandro García (Servei d'Urologia de l'Hospital del Mar de Barcelona) i M. Antònia Vila (metgessa de família de l'ABS Gòtic-Barcelona).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Andrea Molina i Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català de la Salut: Patricia Marrero.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Propiverina per al tractament dels símptomes urinaris en la síndrome de bufeta hiperactiva. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**

Alguns drets reservats

© 2018, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1.	Punts clau	5
2.	Àrea descriptiva del problema de salut.....	6
2.1.	Descripció del problema de salut	6
2.2.	Tractament de la malaltia.....	7
3.	Àrea descriptiva del medicament	8
3.1.	Mecanisme d'acció	8
3.2.	Indicacions i data d'autorització.....	8
3.3.	Posologia i forma d'administració.....	8
3.4.	Utilització en poblacions especials	8
3.5.	Dades farmacocinètiques.....	9
4.	Evidència disponible	9
5.	Avaluació de l'eficàcia	10
5.1.	Assaigs clínics	10
5.1.1.	Característiques principals dels assaigs	10
5.1.2.	Variables utilitzades als assaigs	11
5.1.3.	Característiques dels pacients inclosos	11
5.1.4.	Resultats	12
5.2.	Revisions sistemàtiques i metanàlisis	13
6.	Avaluació de la seguretat.....	14
6.1.	Esdeveniments adversos	14
6.1.1.	Esdeveniments adversos més freqüents	14
6.1.2.	Esdeveniments adversos greus.....	15
6.1.3.	Morts	15
6.1.4.	Discontinuacions per esdeveniments adversos	15
6.1.5.	Altres esdeveniments adversos d'interès.....	16
6.2.	Contraindicacions, precaucions i interaccions	16
6.2.1.	Contraindicacions	16
6.2.2.	Precaucions.....	16
6.2.3.	Interaccions	17
6.3.	Pla de gestió de riscos.....	17

7. Validesa interna i aplicabilitat.....	18
8. Àrea econòmica.....	20
8.1. Cost incremental.....	20
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	21
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	22
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	22
Avaluacions d'altres organismes.....	23
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	24
Bibliografia.....	26

1. Punts clau

- Propiverina és un antiespasmòdic urinari autoritzat per al tractament dels símptomes urinaris en la síndrome de bufeta hiperactiva. La presentació comercialitzada a Espanya és d'alliberació modificada (AM). Té activitat anticolinèrgica i antagonista dels canals de calci, però no s'ha establert que els efectes sobre els canals del calci contribueixin a l'efecte global del fàrmac.
- L'evidència prové de dos assaigs clínics aleatoritzats (ACA) amb cegament doble. Un dels ACA, de 32 dies de durada, va avaluar la superioritat davant de placebo i la no inferioritat davant de propiverina d'alliberació immediata (AI). L'altre, de 8 setmanes de durada, va ser un estudi de no inferioritat davant de tolterodina en població asiàtica.
- Respecte a placebo, la propiverina AM va disminuir de mitjana 0,77 episodis d'incontinència urinària i 0,56 miccions al dia. La diferència amb placebo en la puntuació total del qüestionari de qualitat de vida *King's Health Questionnaire* va estar al límit de la significació estadística ($p = 0,049$). En el mateix estudi es va observar la no inferioritat amb la propiverina AI.
- Davant de tolterodina es va demostrar la no inferioritat en la variable primària de reducció de miccions diàries (diferència -0,42 miccions/dia). Algunes variables secundàries (nombre d'episodis d'incontinència/dia i percepció d'efectivitat pel pacient) van ser favorables a propiverina AM, però els resultats s'han d'interpretar amb precaució atès que es tracta de variables exploratòries, que la magnitud de l'efecte és petita i que no hi ha grup placebo.
- Igual que amb altres anticolinèrgics, l'eficàcia és molt modesta i es desconeix la rellevància clínica dels resultats atesa la durada curta dels assaigs i la resposta alta a placebo.
- El perfil de seguretat és similar al d'altres anticolinèrgics. Presenta reaccions adverses gastrointestinals, principalment restrenyiment, sequedat de boca i trastorns oculars com la visió borrosa. No s'ha relacionat amb alteracions de l'interval QT.
- La població d'edat avançada va estar poc representada en els estudis i, per tant, cal tenir precaució en aquests pacients i considerar la càrrega anticolinèrgica total, ja que els anticolinèrgics poden provocar episodis de confusió i demència. En cas d'iniciar el tractament, s'ha de revisar periòdicament el balanç benefici-risc.
- Té un cost igual o lleugerament inferior (15-61%) a altres anticolinèrgics d'administració única diària o d'administració transdèrmica i que mirabegró. No obstant això, el seu cost és superior (240-385%) al d'anticolinèrgics d'administració de més d'una vegada al dia.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

MEDICAMENT SENSE VALOR TERAPÈUTIC AFEGIT

(CATEGORIA D)

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

La síndrome de bufeta hiperactiva (SBH) es caracteritza per la urgència miccional, amb incontinència urinària (IU) d'urgència o sense, amb absència d'infecció o d'una altra patologia evident, i que generalment s'associa a un augment de la freqüència miccional diürna i a la noctúria. La urgència és el símptoma distintiu de la SBH i es defineix com un desig miccional sobtat i imperiós que fa difícil diferir la micció.¹

Aquesta urgència miccional és conseqüència d'una hiperactivitat involuntària del múscul detrusor (via eferent), un augment de la sensibilitat vesical (via aferent) i una falta de control inhibitori sobre la micció per part del sistema nerviós central. Es desconeix el mecanisme exacte, però se sap que estan implicats els receptors muscarínics M2/M3 (excitadors del múscul detrusor i de la via aferent) i els receptors adrenèrgics β_3 (relaxadors del múscul detrusor).^{2,3}

La prevalença de la SBH augmenta amb l'edat, és similar entre dones i homes (amb algunes diferències segons el tram d'edat) i s'estima que és de l'11,8% en la població general.⁴ A Espanya, l'estudi EPICC va estimar-la en un 5,9% i 4,6% de les dones i dels homes < 65 anys, i en un 35,5% dels ≥ 65 anys institucionalitzats.⁵

L'edat és el factor de risc més clar de la SBH i hi ha altres factors de risc però que estan menys documentats. A més, s'ha establert que la urgència urinària és més habitual en pacients amb hiperplàsia prostàtica benigna, prolapse d'òrgans pelvians o trastorns mentals.⁶

El diagnòstic de la SBH es basa en l'anamnesi detallada, l'exploració física i l'anàlisi d'orina per descartar altres patologies. Per determinar la gravetat de la simptomatologia i per fer el seguiment es fan servir el diari miccional de tres dies (mesura el volum miccional, la freqüència urinària, els episodis d'urgència i d'IU) i els qüestionaris de símptomes i de qualitat de vida. Es disposa de qüestionaris validats al castellà (no al català), com l'*International Consultation on Incontinence Questionnaire – Urinary Incontinence Short Form* (ICIQ-UI SF) i el *King's Health Questionnaire*. El més emprat en el nostre àmbit és l'ICIQ-UI SF atès que és més senzill amb una sensibilitat i especificitat similar.^{2,7,8}

La IU, la urgència, la freqüència miccional i la noctúria s'han associat independentment amb un impacte negatiu en la qualitat de vida, que afecta fins a un 65% dels pacients amb SBH. D'aquests símptomes, la IU és la que té un impacte més gran en les activitats de la vida diària, així com en l'estrès emocional i la depressió. No obstant això, en els pacients amb SBH i IU no s'ha vist un augment de les consultes respecte d'aquells sense IU. La noctúria s'ha relacionat amb l'afectació de la qualitat del son i amb l'increment del risc de caigudes i fractures en dones amb osteoporosi. També s'ha descrit l'afectació de l'activitat sexual per ambdós sexes. Els pacients amb SBH veuen afectada la seva productivitat laboral i tenen més probabilitat d'absentisme (calculat en unes dues hores setmanals); com en altres aspectes, l'afectació és més gran en els pacients amb IU.⁹⁻¹³

2.2. Tractament de la malaltia

L'objectiu del tractament és aconseguir una millora adequada de la urgència, la IU, la freqüència i la noctúria per millorar la qualitat de vida dels pacients. En general, es considera adequada una reducció del 50-70% dels símptomes i la seva intensitat.^{2,14} Les mesures higienicodietètiques, la teràpia conductual i el tractament farmacològic, que es poden utilitzar en combinació, són els pilars del tractament de la SBH. En general, es recomana emprar les mesures no farmacològiques almenys durant 6-12 setmanes abans d'iniciar el tractament farmacològic, encara que en els pacients més greus es pot considerar el tractament farmacològic d'inici.^{2,14-16}

Les mesures higienicodietètiques comprenen la reducció de la ingesta de fluids, sobretot a la nit, i d'irritants de la bufeta (cafeïna, àpats àcids, alcohol i algunes herbes medicinals). També es recomana el control del pes, la deshabitució tabàquica i el tractament del restrenyiment, si cal. La teràpia conductual consisteix en l'entrenament vesical i la rehabilitació del múscul pelvià (recomanada per algunes guies). Amb temps i persistència un 50% dels pacients obtenen un benefici rellevant amb les mesures higienicodietètiques i la teràpia conductual.^{2,14-16}

El tractament farmacològic d'elecció en el nostre entorn són els anticolinèrgics, que disminueixen les contraccions involuntàries del detrusor mitjançant la inhibició dels receptors muscarínics. Aquests han mostrat una reducció de 0,64-1,56 episodis d'urgència/dia, 0,4-1,1 episodis d'IU/dia i 0,5-1,3 miccions/dia, sense poder establir de forma consistent una efectivitat superior d'uns fàrmacs davant dels altres. D'altra banda, fins a un 50% dels pacients abandonen el tractament pels esdeveniments adversos (EA), com la sequedat de boca i el restrenyiment. L'efecte terapèutic limitat juntament amb els EA contribueixen als valors baixos d'adherència i persistència descrits (5%-35% a l'any de tractament). Malgrat els anticolinèrgics d'alliberació modificada s'associen a una freqüència menor d'EA, les taxes de discontinuació són similars. A l'annex 2 es mostra el risc relatiu per a la resolució de la IU i per la discontinuació per EA dels diferents anticolinèrgics.^{2,14-19}

Es recomana revisar l'efectivitat i la tolerabilitat al tractament anticolinèrgic a les 4 setmanes. Si no s'ha assolit una resposta adequada, es pot considerar augmentar la dosi o canviar o suspendre el fàrmac. Si en 8-12 setmanes de tractament no existeix benefici, s'hauria de suspendre atès que no s'espera que hi hagi un efecte beneficiós per al pacient.^{2,14-19} L'altre antiespasmòdic urinari disponible és un agonista β_3 , el mirabegró. Encara que algunes guies el posicionen al mateix nivell que els anticolinèrgics,^{20,21} altres el recomanen només quan aquests són ineficaços o estan contraindicats.^{16,22} Actualment, en l'àmbit del CatSalut, d'acord amb l'informe d'avaluació de mirabegró, es recomana utilitzar alternatives terapèutiques amb més experiència d'ús.²³

Finalment, si aquests tractaments no són eficaços o tolerats, es poden considerar procediments invasius: administració local de toxina botulínica A i en casos seleccionats l'estimulació del nervi tibial posterior, la neuromodulació del sacre o la cirurgia del detrusor.^{2,15,16}

L'any 2009 es va estimar un cost directe per a la SBH a Espanya de 292 € pacient/any i 34 € pacient/any per pèrdues de productivitat.¹⁰ S'ha relacionat l'adherència al tractament anticolinèrgic ($\geq 80\%$) amb menys pèrdues de productivitat.¹⁸

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de la propiverina²⁴

Propiverina (Mictonorm®)	
Laboratori	Lacer SA
Presentacions	Mictonorm® 30 mg, 28 càpsules d'alliberació modificada
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa monohidrat
Codi ATC	G04BD06
Procediment d'autorització	Descentralitzat. Estat membre de referència: Regne Unit
Data de comercialització	01.01.2018
Condicions de dispensació	Recepta mèdica

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

És un antiespasmòdic urinari amb acció dual: inhibeix el flux de calci i modula el calci intracel·lular en les cèl·lules del múscul llis de la bufeta provocant espasmòlisi musculotròpica del detrusor, i inhibeix la connexió eferent del nervi pelvià ateses les seves propietats anticolinèrgiques.²⁴

3.2. Indicacions i data d'autorització

AEMPS (16.03.2017):

- Tractament simptomàtic de la incontinència urinària i/o increment de la freqüència i urgència urinàries en pacients adults amb síndrome de bufeta hiperactiva.²⁴

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada és de 30 mg un vegada al dia amb aliments o sense.²⁴

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials²⁴

Pacients d'edat avançada	En general no es requereix ajust de la dosi.
Pediatria	No es recomana el seu ús en pediatria atesa l'escassetat de dades.
Insuficiència renal (IR)	No requereix ajust de la dosi en IR. L'experiència en IR greu és limitada.
Insuficiència hepàtica (IH)	Es recomana precaució en IH lleu i no es recomana en IH moderada o greu.
Embaràs i lactància	Estudis en animals han evidenciat toxicitat reproductora i no es recomana durant l'embaràs o en dones fèrtils que no utilitzin mètodes anticonceptius. Propiverina i els seus metabòlits s'excreten en la llet d'animals. Tot i que es desconeix si s'excreten en la llet materna, no se'n pot descartar el risc. S'ha de valorar el benefici-risc del tractament durant la lactància.

3.5. Dades farmacocinètiques

La propiverina s'absorbeix ràpidament, pateix un important efecte de primer pas i es distribueix àmpliament per l'organisme ($V_d = 279$ L). Es metabolitza extensament pel CYP3A4 i les flavina monooxigenases (FMO) 1 i 3. S'han identificat 4 metabòlits, tres d'ells farmacològicament actius, el principal dels quals és la propiverina-N-òxid. La unió a proteïnes plasmàtiques és d'un 90% per a propiverina i d'un 50% per als metabòlits. Té una semivida d'eliminació de 15-20 hores.²⁴

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals d'abril de 2018. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de propiverina 30 mg d'alliberació modificada (AM) per al tractament de la SBH prové de dos assaigs clínics aleatoritzats (ACA) fase III, considerats com a pivots. En el moment de la sol·licitud d'autorització, la propiverina 15 mg d'alliberació immediata (AI) ja estava comercialitzada al Regne Unit (país de referència en l'avaluació), per la qual cosa el laboratori va aportar estudis farmacocinètics per demostrar la bioequivalència entre la formulació d'AI i d'AM, a més de tres ACA amb propiverina AI com a suport.²⁵ A l'annex 2 s'ha inclòs una taula amb evidència d'altres dosis i formulacions de propiverina diferents a la considerada en aquest informe d'avaluació.

Estudis pivot:

- **659:**²⁶ estudi de propiverina AI i propiverina AM respecte a placebo de 32 dies de durada.
- **1300** (NCT01512004):²⁷ estudi de propiverina AM respecte a tolterodina AM de 8 setmanes de durada.

Estudis de suport amb propiverina AI:

- **Madersbacher et al.:**²⁸ estudi de propiverina 15 mg AI (3 cops/dia) respecte a oxibutinina 5 mg AI (2 cops/dia) i controlat amb placebo de 4 setmanes de durada (n = 366).
- **Jünemann et al.:**²⁹ estudi de propiverina 15 mg AI (2 cops/dia) respecte a tolterodina 2 mg AI (2 cops/dia) de 4 setmanes de durada (n = 202).
- **Dorschner et al.:**³⁰ estudi de propiverina 15 mg AI (3 cops/dia) respecte a placebo de 4 setmanes de durada (n = 110).

Es disposa també de dues revisions sistemàtiques que inclouen ACA amb propiverina 30 mg d'AM. Addicionalment, s'han identificat 6 estudis que no es tenen en compte en aquest informe d'avaluació atès que són estudis farmacocinètics o en indicacions diferents a l'avaluada.³¹⁻³⁶

En l'informe es reflecteixen les dades de l'avaluació descentralitzada per la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) en cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1. Característiques principals dels assaigs

El desenvolupament clínic de propiverina d'AM es basa principalment en dos estudis pivots (taules 3 i 4) que van avaluar l'eficàcia i la seguretat de propiverina AM davant de placebo i propiverina AI en un d'ells i davant de tolterodina AM en l'altre.

Taula 3. Característiques de l'estudi 659

Estudi 659. Jünemann <i>et al.</i> ^{25,26,37}	
Disseny	ACA, fase III, CD, SD, grups paral·lels (2:2:1), multicèntric i internacional.
Nombre de pacients	988 (910 en l'anàlisi per protocol).
Criteris d'estratificació	-
Criteris d'inclusió	Pacients ≥ 18 anys amb símptomes de SBH que compleixen: <ul style="list-style-type: none"> - 2 episodis d'incontinència en 3 dies. - ≥ 10 miccions/dia.
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Incontinència d'esforç. - Cateterització intermitent. - Detrusor neurogènic (hipoactivitat i hiperactivitat). - Residu postmiccional ≥ 100 mL. - Infecció aguda del tracte urinari. - Teràpia amb electroestimulació. - Entrenament vesical durant les 4 setmanes prèvies. - Anomalies del tracte genitourinari inferior. - Contraindicacions als anticolinèrgics. - Insuficiència cardíaca (NYHA III/IV). - Esclerosi múltiple. - Malaltia renal, hepàtica o metabòlica greu. - Antecedents d'abús d'alcohol o drogues. - Tractaments amb fàrmacs que poden interaccionar amb propiverina. - Embaràs, lactància i dones en edat fèrtil sense mètodes contraceptius.
Durada	32 dies
Grup intervenció	Propiverina AM 30 mg/24 h Propiverina AI 15 mg/12 h
Grup control	Placebo
Variable principal i tipus d'anàlisi	Diferència en episodis d'IU al dia. <ul style="list-style-type: none"> - Superioritat de propiverina AI i AM davant de placebo: anàlisi ITT. - No inferioritat davant de propiverina AI: anàlisi per protocol.
Càlcul de mida mostral	No inferioritat davant de propiverina AI amb un marge de 0,5 episodis d'IU.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **AI:** alliberació immediata; **AM:** alliberació modificada; **CD:** cegament doble; **ITT:** intenció de tractar; **IU:** incontinència urinària; **NYHA:** *New York Heart Association*; **SBH:** síndrome de bufeta hiperactiva; **SD:** simulació doble.

Taula 4. Característiques de l'estudi 1300

Estudi 1300. Leng et al.^{25,27,37}	
Disseny	ACA, fase III, CD, SD, grups paral·lels (1:1), multicèntric i internacional.
Nombre de pacients	324 (287 en l'anàlisi per protocol).
Criteris d'estratificació	-
Criteris d'inclusió	Pacients de 18-75 anys amb símptomes de SBH \geq 3 mesos i resultats del diari miccional de 3 dies abans de l'aleatorització: <ul style="list-style-type: none"> - Episodis d'urgència amb incontinència o sense. - \geq 8 miccions/dia. - Volum d'orina expulsat $<$ 200 mL per micció.
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Incontinència d'esforç. - Obstrucció infravesical. - Infecció aguda o recurrent del tracte urinari. - Hematúria idiopàtica. - Tractament concomitant per a la SBH.
Durada	8 setmanes
Grup intervenció	Propiverina AM 30 mg/24 h
Grup control	Tolterodina AM 4 mg/24 h
Variable principal i tipus d'anàlisi	Canvi mitjà en el nombre de miccions diàries a les 8 setmanes des del basal: anàlisi ITT i PP.
Càlcul de mida mostral	No inferioritat davant de tolterodina AM amb un marge d'1 micció.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **AM:** alliberació modificada; **CD:** cegament doble; **ITT:** intenció de tractar; **PP:** per protocol; **SBH:** síndrome de bufeta hiperactiva; **SD:** simulació doble.

5.1.2. Variables utilitzades als assaigs

La variable principal de l'estudi 659 va ser la diferència en el nombre d'episodis d'IU/24 h i la de l'estudi 1300 el canvi mitjà en el nombre de miccions/24 h a les 8 setmanes des del basal.^{26,27} En ambdós estudis es va utilitzar el diari miccional de 3 dies per a l'avaluació dels símptomes.

Les variables secundàries en l'estudi 659 van ser les miccions/24 h, els episodis d'urgència/24 h, el volum miccional, la percepció d'eficàcia segons el pacient i l'investigador (molt bona, bona, moderada o insuficient) i la qualitat de vida amb el *King's Health Questionnaire* ([KHQ], qüestionari específic de 21 ítems amb puntuació de 0-100, on 0 és el millor resultat).^{26,37}

Les variables secundàries en l'estudi 1300 van ser el nombre d'episodis d'IU/24 h, el volum per micció, el temps fins a l'efecte del tractament i la percepció de benefici avaluada pel pacient (efecte o no efecte).²⁷

5.1.3. Característiques dels pacients inclosos

En l'estudi 659 el 89,5% van ser dones. Tots els pacients menys un van ser d'origen caucàsic i l'edat mitjana va ser de 56,1 anys. Pel que fa a la simptomatologia, els pacients van tenir de mitjana 13 miccions/24 h, 6,3 episodis d'urgència, 3,4 episodis d'IU/24 h i 143 mL/micció.^{26,37}

En l'estudi 1300 el 75,3% van ser dones i tots els pacients van ser d'origen asiàtic. La mitjana d'edat va ser de 50 anys. Els pacients van tenir de mitjana 15 miccions/24 h, 1 episodi d'IU/dia (1,3

per a propiverina i 0,6 per a tolterodina) i 102 mL/micció. Una tercera part dels pacients presentava IU i el 10,8% havien rebut tractament farmacològic previ per a la SBH.²⁷

5.1.4. Resultats

En l'estudi 659 es va demostrar la no inferioritat entre les dues formulacions de propiverina i la superioritat davant de placebo en la variable primària. No obstant això, els resultats van ser modestos amb una reducció mitjana de 0,77 ([IC 95% 0,44 a 1,10]; $p < 0,0001$) episodis d'IU de propiverina AM comparat amb placebo. Un 51%, 54% i 38% dels pacients per a propiverina AI, propiverina AM i placebo, respectivament, no van tenir cap episodi d'IU durant l'estudi. La diferència mitjana en el nombre de miccions/24 h va ser de 0,56 ($p = 0,0001$, no es disposa de l'interval de confiança) davant de placebo. No es van observar diferències significatives entre propiverina AI i propiverina AM en cap de les variables analitzades.

Els resultats de la variable primària i les secundàries més rellevants es mostren a la taula 5.^{25,26}

Taula 5. Resultats principals de l'estudi 659 (anàlisi PP)²⁴⁻²⁶

	Grup	N	Basal, mitjana (DE)	Final, mitjana (DE)	Diferència, mitjana (DE)	p*
Variable primària						
Episodis d'IU/24 h	PROP AI	360	3,4 (2,7)	1,1 (2,1)	-2,3 (2,2)	0,0007
	PROP AM	363	3,4 (2,8)	0,9 (1,7)	-2,5 (2,4)	< 0,0001
	Placebo	187	3,5 (3,7)	1,7 (2,8)	-1,8 (3,4)	-
Variàbles secundàries						
Miccions/24 h	PROP AI	360	12,8 (3,1)	9,1 (3,3)	-3,7 [†]	0,0002
	PROP AM	363	12,7 (3,4)	9,1 (3,1)	-3,6 [†]	0,0002
	Placebo	187	13,4 (4,4)	10,3 (3,9)	-3,0 [†]	-
Episodis d'urgència/24 h	PROP AI	360	6,1 (3,8)	4,1 (3,7)	-2,5 [†]	0,1106
	PROP AM	363	6,4 (4,1)	3,8 (3,3)	-2,9 [†]	0,0028
	Placebo	187	6,1 (4,1)	4,4 (4,1)	-1,9 [†]	-

DE: desviació estàndard; **IU:** incontinència urinària; **ND:** no disponible; **PROP AI:** propiverina alliberació immediata; **PROP AM:** propiverina alliberació modificada. *Valor de p davant de placebo. [†]DE no disponible.

Pel que fa a altres variàbles secundàries, el volum mitjà per micció va incrementar entre 40-46 mL per a propiverina i 30 mL per a placebo, sense que hi hagués un canvi en el volum miccional total diari ni en la ingesta de líquids.

Les puntuacions del qüestionari de qualitat de vida KHQ van millorar 19 punts per a propiverina i 13 per a placebo. La diferència amb placebo va estar al límit de la significació estadística ($p = 0,049$). La valoració de l'eficàcia va ser similar entre els investigadors i els pacients, i es considera com a bona o molt bona un 68,5% per a propiverina i un 46,0% per a placebo ($p < 0,0001$).^{25,26}

En l'estudi 1300 tant propiverina com tolterodina van reduir significativament el nombre de miccions diàries des del basal. La diferència ajustada entre tractaments va ser de -0,42 miccions/24 h a favor de propiverina ([IC 95% -1,2 a 0,35]; $p > 0,05$), i es demostra la no inferioritat davant de tolterodina. La disminució en el nombre d'episodis d'IU va ser estadísticament superior

per a propiverina ($p = 0,03$), tanmateix no s'ha comunicat l'efecte estimat ni l'interval de confiança. Els resultats de la variable primària i secundària més rellevants es mostren en la taula 6.^{25,27}

Taula 6. Resultats no ajustats de l'estudi 1300 (anàlisi ITT)²⁷

	Grup	N	Basal, mitjana (DE)	Final, mitjana (DE)	Diferència, mitjana (DE)
Variable primària					
Miccions/24 h a les 8 setmanes	PROP AM	162	15,2 (5,8)	10,6 (4,5)	-4,6 (4,1)
	TOLT AM	162	14,7 (6,0)	10,9 (4,8)	-3,8 (5,1)
Variabls secundàries					
Episodis incontinència/24 h a les 8 setmanes	PROP AM	162	1,3 (3,1)	0,3 (1,6)	-0,9 (2,1)
	TOLT AM	162	0,6 (1,6)	0,3 (1,1)	-0,3 (1,1)

DE: desviació estàndard; **PROP AM**: propiverina alliberació modificada, **TOLT AP**: tolterodina alliberació perllongada.

D'entre les altres variables secundàries, l'increment en el volum per micció i el temps fins a l'efecte del tractament va ser similar entre propiverina i tolterodina (41,3 mL i 2 setmanes, respectivament). El benefici del tractament considerat pel pacient (percepció subjectiva) va ser del 88,9% i 77,8% per a propiverina i tolterodina, respectivament ($p < 0,05$).^{25,27}

Estudis de suport

Madersbacher *et al.*: tant propiverina AI com oxibutinina AI van incrementar la capacitat cistomètrica vesical màxima davant de placebo en pacients amb IU d'urgència (+89-96 mL vs. +52 mL). La reducció de miccions i d'episodis d'urgència respecte a placebo no va assolir la significació estadística per a cap dels tractaments actius.^{25,28}

Jünemann *et al.*: en pacients amb SBH no es va demostrar la no inferioritat de propiverina AI davant de tolterodina AI en la capacitat cistomètrica vesical màxima (+56 mL vs. +70 mL). No hi va haver diferències entre els grups en el volum per micció, ni en el nombre de miccions, episodis d'urgència i d'IU diaris, analitzats com a variables secundàries.^{25,29}

Dorschner *et al.*: va incloure pacients d'edat avançada (60-88 anys) amb urgència i amb o sense IU d'urgència o IU mixta (urgència i esforç). Propiverina va reduir significativament les miccions i els episodis d'IU/24 h des del basal, però no respecte a placebo. La percepció de millora o la desaparició dels símptomes d'urgència i d'IU segons els pacients va ser significativa davant de placebo (urgència: 90% vs. 53%; IU: 88% vs. 53%).^{25,30}

5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

Es disposa de dues revisions sistemàtiques que inclouen ACA amb propiverina AM 30 mg.

La primera és una revisió i metanàlisi que va incloure 73 ACA i va concloure que els anticolinèrgics són més eficaços que placebo en les miccions/dia, la recuperació de la continència, els episodis d'IU i d'urgència/dia i el volum per micció. Propiverina 30 mg AM no va ser superior a altres anticolinèrgics en cap variable. El risc d'EA va ser més gran per a propiverina que per a placebo

(RR: 1,59 [IC 95% 1,24 a 2,29]; $p < 0,01$) i específicament per a sequedat de boca, visió borrosa i restrenyiment. Quant a la qualitat de vida, propiverina AM va tenir resultats positius en el KHQ.¹⁷

La segona és una revisió Cochrane que va incloure 86 ACA en SBH amb comparador actiu. Es van trobar diferències a favor de fesoterodina i solifenacina davant de tolterodina, però amb més risc de sequedat de boca a les dosis altes. Oxibutinina i tolterodina van presentar eficàcia similar amb menor risc de discontinuació per a tolterodina. No hi va haver prou dades per establir l'eficàcia relativa de propiverina davant d'altres anticolinèrgics. No es van trobar diferències entre propiverina AI i AM. Es destaca la manca d'informació dels anticolinèrgics a llarg termini.³⁸

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat de propiverina ha estat avaluada en 1.940 pacients entre els estudis pivot i els de suport. D'aquests, 1.228 han estat exposats al fàrmac. El perfil de seguretat de propiverina AM es va confirmar amb 4 estudis postcomercialització observacionals de 12 setmanes de durada en 9.344 pacients, inclosos homes amb obstrucció prostàtica de grau baix i pacients grans amb deteriorament cognitiu lleu.²⁵

Les reaccions adverses (RA) descrites a fitxa tècnica són: com a molt freqüent, sequedat de boca, i com a freqüents, cefalea, trastorns de l'acomodació ocular, discapacitat visual, restrenyiment, dolor abdominal, dispèpsia i fatiga. Totes les RA es consideren transitòries i que remeten després d'una reducció de la dosi o al final del tractament en un màxim d'1 a 4 dies.²⁴

6.1.1. Esdeveniments adversos més freqüents

En els ACA la proporció de pacients que va experimentar algun EA va ser de 34-65% per a propiverina comparat amb 20% per a placebo i 38-73% per als controls actius (tolterodina i oxibutinina). El perfil d'EA és similar al d'altres anticolinèrgics, incloent-hi EA gastrointestinals, sequedat de boca i trastorns oculars. Els EA més freqüents es mostren a la taula 7.

Taula 7. Esdeveniments adversos de propiverina i placebo en els estudis pivot i de suport

Esdeveniment advers, n (%)	Propiverina AM 30 mg (N = 553)	Propiverina AI 15 mg (N = 698)	Placebo (N = 324)
Infeccions i infestacions			
Infecció del tracte urinari	10 (1,8%)	7 (1,0%)	3 (0,9%)
Trastorns del sistema nerviós			
Mareig	8 (1,4%)	25 (3,6%)	11 (3,4%)
Disgèusia	6 (1,1%)	3 (0,4%)	-
Cefalea	6 (1,1%)	13 (1,9%)	3 (0,9%)
Tremolor	-	10 (1,4%)	2 (0,6%)
Trastorns oculars			
Desordre de l'acomodació ocular	3 (0,5%)	15 (2,1%)	4 (1,2%)
Visió borrosa	18 (3,3%)	18 (2,6%)	1 (0,3%)
Discapacitat visual	2 (0,4%)	62 (8,9%)	12 (3,7%)
Trastorns gastrointestinals			
Malestar abdominal	7 (1,3%)	-	-
Dolor abdominal superior	6 (1,1%)	8 (1,1%)	-
Restrenyiment	18 (3,3%)	47 (6,7%)	12 (3,7%)
Sequedat de boca	132 (23,9%)	210 (30,1%)	42 (12,8%)
Dispèpsia	3 (0,5%)	9 (1,3%)	1 (0,3%)
Nàusea	8 (1,4%)	26 (3,7%)	9 (2,8%)
Vòmits	-	11 (1,6%)	4 (1,2%)
Trastorns renals i urinaris			
Disúria	11 (2,0%)	3 (0,4%)	1 (0,3%)
Trastorns generals i del lloc d'administració			
Fatiga	3 (0,5%)	34 (4,9%)	9 (2,8%)
Sensació de calor	-	16 (2,3%)	7 (2,1%)

AM: alliberació modificada; **AI:** alliberació immediata.

Pel que fa a la seguretat comparada amb tolterodina, la incidència d'EA va ser lleugerament superior per propiverina AM en sequedat de boca, restrenyiment i sequedat ocular. No obstant això, la incidència va ser superior per tolterodina AM quant a disúria, palpitations i visió borrosa.²⁷

6.1.2. Esdeveniments adversos greus

Es va produir un EA greu amb propiverina AM i un altre amb propiverina AI, però es va considerar que la relació amb propiverina era improbable.²⁵

6.1.3. Morts

No es va produir cap mort relacionada amb propiverina durant el desenvolupament clínic.²⁵

6.1.4. Discontinuacions per esdeveniments adversos

Entre un 3,1-6% dels pacients amb propiverina van discontinuar el tractament per EA, principalment d'origen gastrointestinal.²⁶⁻³⁰

6.1.5. Altres esdeveniments adversos d'interès

Seguretat cardiovascular

En els ACA controlats amb placebo es van comunicar canvis rellevants en l'electrocardiograma en 7 pacients (0,6% en propiverina i 1,0% en placebo). No obstant això, no es van trobar diferències en els intervals PR, QTc i QRS. Igualment, en dos ACA de curta durada en pacients sans i amb malaltia cardíaca, no hi va haver canvis en l'interval QT.²⁵

Seguretat ocular

En dos estudis de propiverina AI (45 mg) en pacients amb glaucoma d'angle obert i d'angle tancat amb durada de 7 i 5 dies, respectivament, es va produir un augment estadísticament significatiu del diàmetre de la pupila de 0,76-0,79 mm en el grup de propiverina. No es van produir canvis rellevants en l'agudesesa visual, l'acomodació i la pressió intraocular.²⁵

Efecte sobre la cognició

El tractament amb anticolinèrgics a llarg termini s'ha associat amb risc de deteriorament cognitiu, especialment quan s'utilitza més d'un fàrmac amb activitat anticolinèrgica en pacients d'edat avançada.³⁹ Tot i que la propiverina no s'ha relacionat amb casos de deteriorament cognitiu en estudis de curta durada, es va considerar com un fàrmac a evitar en pacients ≥ 65 anys fent servir l'eina FORTA (*Fit for The Aged*) amb l'evidència disponible per a propiverina AM 20 mg.⁴⁰

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

6.2.1. Contraindicacions²⁴

- Hipersensibilitat a la propiverina o als seus excipients.
- Obstrucció intestinal.
- Obstrucció significativa del flux urinari en presència de retenció urinària precoç.
- Miastènia greu.
- Atonia intestinal.
- Colitis ulcerosa greu.
- Megacòlon tòxic.
- Glaucoma d'angle tancat no controlat.
- Lesió hepàtica de grau moderat o greu.
- Taquiarrítmies.

6.2.2. Precaucions²⁴

- Neuropatia autonòmica.
- Insuficiència renal.
- Insuficiència hepàtica.
- Insuficiència cardíaca congestiva greu (NYHA IV).

- Hipertròfia prostàtica (valorar el balanç benefici-risc abans d'iniciar el tractament en homes amb valors de residu postmiccional superiors a 150 mL).
- Hèrnia hiatal amb reflux esofàgic.
- Arrítmia cardíaca.
- Taquicàrdia.
- Pot incrementar el risc d'induir glaucoma agut d'angle tancat en pacients amb predisposició a angles estrets de la cambra anterior.
- S'ha de descartar pol·laciúria i noctúria per lesió renal, insuficiència cardíaca congestiva o patologies orgàniques de la bufeta (infeccions del tracte urinari, lesions malignes).
- Pacients amb intolerància hereditària a la galactosa, insuficiència de lactasa de Lapp o malabsorció de glucosa o galactosa, ja que conté lactosa.

6.2.3. Interaccions²⁴

- Increment de l'efecte anticolinèrgic a causa de tractament concomitant amb antidepressius tricíclics, benzodiazepines, anticolinèrgics sistèmics, amantadina, neuroleptics i agonistes dels β -adrenoreceptors.
- Disminució de l'efecte a causa del tractament concomitant amb fàrmacs colinèrgics.
- Disminució de la pressió sanguínia en pacients tractats amb isoniazida.
- Pot reduir l'efecte dels fàrmacs procinètics com la metoclopramida.
- Propiverina és un inhibidor feble del CYP3A4 i poden aparèixer interaccions amb altres fàrmacs que es metabolitzen mitjançant el CYP3A4.
- S'ha d'iniciar a 15 mg/dia en els pacients en tractament concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4/5 i inhibidors de la FMO, com ara metimazole (tiamazole). Es pot augmentar la dosi posteriorment amb precaució i monitoratge estret dels pacients.

6.3. Pla de gestió de riscos

El Pla de gestió de riscos inclou els riscos importants següents: al·lucinació, retenció urinària, glaucoma d'angle tancat, taquicàrdia (identificats) i fecaloma i subili (potencials). Es considera que hi ha manca d'informació o que les dades són limitades en: insuficiència hepàtica, embaràs i lactància i tractament concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4. L'agència reguladora britànica va considerar que la informació recollida a la fitxa tècnica del producte era adequada i que no es requerien estudis addicionals.²⁵

7. Validesa interna i aplicabilitat

Els assaigs pivots es considera que tenen un disseny adequat amb un risc baix de biaix. Van ser estudis fase III, multicèntrics i aleatoritzats i amb una adequada ocultació de la seqüència d'aleatorització. L'anàlisi estadística, ITT o PP segons anàlisi de superioritat o no inferioritat, respectivament, es considera correcta. La proporció de pèrdues de seguiment va ser acceptable. Els abandonaments en els estudis van suposar sobre un 6% en cada grup de tractament en l'estudi 659²⁶ i un 8,6% per a propiverina i un 14,2% per a tolterodina en l'estudi 1300.²⁷

Els episodis d'IU i el nombre de miccions diàries es consideren variables apropiades en tant que són símptomes de la SBH. Malgrat això, l'EMA recomana fer una anàlisi de la població amb resposta per establir la rellevància clínica del canvi, no realitzat per a propiverina d'AM.⁴¹

Els ACA tenen una durada curta amb un màxim de 8 setmanes, quan es recomana que la durada sigui d'almenys 12 setmanes per a l'avaluació de l'eficàcia. Per a l'avaluació de la seguretat es recomanen estudis de 12 mesos de durada. En aquest sentit, es disposa de quatre estudis observacionals amb propiverina AM de 12 setmanes i d'estudis de fins a 24 mesos de durada amb la presentació de 15 mg AI i (dosi fins a 45 mg/dia) que han estat estudis de suport en l'avaluació de la seguretat per part de la MHRA.^{25,41}

Atesa l'alta resposta a placebo, que és habitual en els ACA de la SBH, es recomana realitzar estudis davant de placebo. Igualment, es recomana que hi hagi un tercer braç amb un comparador actiu. Els ACA avaluats han comparat propiverina davant de placebo o un altre anticolinèrgic. Un dels estudis pivot va incloure dos braços de propiverina i un de placebo, mentre que en l'altre es compara propiverina AM amb tolterodina AM però no s'inclou el braç placebo, cosa que dificulta la interpretació de la magnitud dels resultats.^{25,41}

En els estudis de SBH es recomana estratificar per sexe i per grups d'edat, atès que la prevalença és més alta en dones que en homes joves (prevalença s'equipara en edats avançades).⁴¹ En cap dels estudis considerats s'ha estratificat la població. Es disposa de la mitjana d'edat (50-56 anys) i no la distribució per edat i no es pot valorar si s'ha inclòs un nombre suficient de pacients grans per avaluar l'efectivitat i seguretat en aquest subgrup.^{26,27} Tot i que es disposa d'un estudi específic en edat avançada (60-88 anys), la població inclosa va ser petita (n = 98) i l'estudi de curta durada (4 setmanes).³⁰ Cal tenir en compte que la prevalença de la SBH augmenta amb l'edat i que una proporció important dels pacients són d'edat avançada, per la qual cosa probablement els ACA no reflecteixen la població de la pràctica habitual.

Es considera que la població dels estudis presentava una intensitat dels símptomes d'intensa a moderada i que la candidata a rebre tractament en el nostre entorn normalment consulta amb menys simptomatologia. Destaca que una gran part de l'evidència per a propiverina prové d'estudis en població asiàtica, però no s'han establert diferències en la resposta als fàrmacs anticolinèrgics segons l'origen ètnic.

En general, els grups de tots dos estudis pivots van estar equilibrats. Només cal destacar en l'estudi 1300 la mitjana basal d'episodis d'IU d'urgència/24 h, que va ser el doble en la propiverina (1,3) que en la tolterodina (0,6), encara que la diferència no va ser estadísticament significativa (p = 0,2132). Malgrat això, el canvi en el nombre d'episodis d'IU d'urgència va ser una variable secundària de l'estudi i, per tant, exploratòria, en la qual el resultat s'ha d'interpretar amb cura.²⁷

La propiverina AI no està comercialitzada a Espanya però sí en altres països i, per tant, es disposa d'experiència d'ús amb aquest principi actiu. Pel que fa a la propiverina AM, en els ACA es va demostrar la superioritat davant de placebo i la no inferioritat davant de propiverina AI i tolterodina AM. La magnitud de l'efecte davant de placebo es considera modesta i similar a la d'altres anticolinèrgics amb -0,77 episodis d'IU/dia i -0,56 miccions/dia. L'efecte estimat pels anticolinèrgics és de -0,4 a -1,1 episodis d'IU/dia i -0,5 a -1,3 miccions/dia. Quant a altres resultats, en l'estudi 1300 les variables secundàries d'episodis d'IU/24 h i el percentatge de pacients que van considerar el tractament efectiu, van ser estadísticament significatius per a propiverina. Per ambdós estudis els resultats PP i per ITT van ser consistents. Es desconeix la rellevància clínica dels resultats atès que els estudis no van establir quin seria un canvi rellevant, la durada curta dels ACA i la resposta alta a placebo (a l'estudi 659 el 46,0% dels pacients amb placebo van comunicar una eficàcia bona o molt bona).^{17,25-27}

Només es disposa d'un resultat en la qualitat de vida provinent del qüestionari KHQ. El canvi en la puntuació total de propiverina d'AM respecte a placebo va estar al límit de la significació estadística (19 vs. 13 punts, $p = 0,049$).^{26,37} També s'ha de tenir en compte que aquest qüestionari no és el més utilitzat en el nostre entorn.

La seguretat ha estat similar a la d'altres anticolinèrgics i no han aparegut EA no esperats. La discontinuació per EA als estudis pivot va ser petita (3-6%), tot i que s'espera que les discontinuacions a la pràctica clínica siguin més freqüents atesa la curta durada dels estudis. Segons la guia de la societat europea d'urologia, amb dades d'estudis de propiverina AM i AI, la propiverina és l'anticolinèrgic amb un risc relatiu més gran de discontinuacions per EA (RR: 2,6 [IC 95%: 1,4 a 5,0]; vegeu l'annex 2).^{20,26,27,37}

8. Àrea econòmica

8.1. Cost incremental

A la taula 8 es presenten els costos del tractament amb propiverina davant del cost dels comparadors.

Taula 8. Cost de propiverina i dels seus comparadors

	Propiverina	Oxibutinina	Oxibutinina transdèrmica	Trosipi	Tolterodina AI	Tolterodina AP	Solifenacina	Fesoterodina	Mirabegró	Solifenacina/tamsulosina
Presentació	Mictonorm® 30 mg, 28 càpsules AM	Ditropan® Dresplan® 5 mg, 60 comprimits	Kentera® 3,9 mg/24 h, 8 pegats	Uraplex® 20 mg, 60 comprimits	Detrusitol Tolterodina 2 mg, 56 comprimits	Detrusitol Neo® Urotrol Neo® Tolterodina Neo EFG 4 mg, 28 càpsules AP	Vesicare® 5 i 10 mg, 30 comprimits	Toviaz® 4 i 8 mg, 28 comprimits AP	Betmiga® 50 mg, 30 comprimits AP	Vesomni® Volutsa® 6 mg/0,4 mg, 30 comprimits AP
Preu envàs / Preu unitari†	28,59 / 1,02	4,15 / 0,07	37,55 / 4,69	9,10 / 0,15	28,58 / 0,51	28,58 / 1,02	36,03 / 1,02 68,05 / 2,27	44,07 / 1,57 70,51 / 2,52	41,74 / 1,39	52,48 / 1,75
Posologia	30 mg/d	5 mg/8 h	1 pegat/3-4 d	20 mg/12 h	2 mg/12 h	4 mg/d	5 mg/d 10 mg/d	4 mg/d 8 mg/d	50 mg/d	1 comprimit/d
Cost dia	1,02 €	0,21 €	1,34 €	0,30 €	1,02 €	1,02 €	1,02 € 2,27 €	1,57 € 2,52 €	1,39 €	1,75 €
Cost tractament	372,30 €	76,65 €	489,10 €	109,50 €	372,30 €	372,30 €	438,00 € 828,55 €	573,05 € 919,80 €	507,35 €	638,75 €
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡	REF	+295,65 € +385,71%	-116,80 € -23,88%	+262,80 € +240,00%	0 €	0 €	-65,70 € -15,00% -456,25 € -55,07%	-200,75 € -35,03% -547,50 € -59,52%	-135,05 € -26,62%	-266,45 € -41,71%

AM: alliberació modificada; AP: alliberació perllongada; d: dia; h: hores.

† PVP+IVA+RD 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), maig 2018.

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

A partir de la prevalença de la SBH estimada a Espanya, així com de la proporció de pacients que reben tractament farmacològic segons estudis epidemiològics, s'estima una població candidata a tractament a Catalunya de 82.703 pacients (taula 9). Aquestes dades són semblants als 81.907 pacients tractats a Catalunya el 2017 amb algun fàrmac per la IU (sense diferència per sexes; 75% dels pacients ≥ 65 anys), cosa que va suposar una despesa de 25.885.016 €.

Taula 9. Estimació de la població diana

Població 18-64 anys a Catalunya ⁴²		4.642.653 pacients
Prevalença de la síndrome de bufeta hiperactiva 18-64 anys ⁵	5,25%	243.739 pacients
Població 65 anys a Catalunya ⁴²		1.412.214 pacients
Prevalença de la síndrome de bufeta hiperactiva ≥ 65 anys ⁵	35,5%	501.336 pacients
Població total segons prevalença		745.075 pacients
Pacients que reben atenció mèdica ⁴³	60%	447.045 pacients
Pacients amb tractament farmacològic ^{43,44}	18,5%	82.703 pacients

Propiverina es va comercialitzar el gener de 2018 i el maig 685 pacients estaven ja en tractament amb propiverina. Per al càlcul de l'impacte pressupostari s'han considerat la taxa d'introducció al mercat (1,07%, 1,6% i 2,1%) i la taxa de creixement de la població estimades pel laboratori. Així mateix, s'han utilitzat les quotes de mercat per als comparadors de l'any 2017 i les estimades per 2018 segons les dades de gener-maig del Fitxer de prestació farmacèutica del CatSalut (taules 10 i 11). No es considera el percentatge d'aportació dels pacients (possible sobreestimació de l'impacte pressupostari).

Taula 10. Quota de mercat dels fàrmacs utilitzats en la incontinència urinària

Medicament	2017	2018	Medicament	2017	2018
Propiverina		1,07%	Fesoterodina 8 mg	6,84%	6,77%
Oxibutinina transdèrmica	2,95%	2,85%	Solifenacina 5 mg	19,68%	18,39%
Oxibutinina 5 mg	3,16%	3,00%	Solifenacina 10 mg	8,55%	8,10%
Tolterodina 2 mg	1,40%	1,29%	Trosipi	1,28%	1,13%
Tolterodina 4 mg	15,31%	13,80%	Mirabegró	20,58%	21,70%
Fesoterodina 4 mg	7,58%	7,39%	Solifenacina/tamsulosina	12,67%	14,60%

Taula 11. Estimació de l'impacte pressupostari

Any	Nombre de pacients candidats a propiverina	Despesa anual estimada del nou tractament*	Impacte pressupostari teòric*	Impacte sobre pressupost total de medicaments
2018	909	168.960,89 €	-54.786,70 €	-0,003% (recepta) -0,25% (medicaments SBH)
2019	1.400	260.231,35 €	-131.749,90 €	-0,008% (recepta) -0,60% (medicaments SBH)
2020	1.893	351.800,26 €	-167.501,20 €	-0,010% (recepta) -0,76% (medicaments SBH)

*S'ha considerat una mitjana de 6,5 dispensacions per pacient/any.

SBH: síndrome de bufeta hiperactiva.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Guía Vejiga Hiperactiva. Asociación Española de Urología (AEU). 2014.²

- L'algorisme de tractament recomana com a primer pas les mesures higienicodietètiques i conductuals, inclòs l'entrenament del múscul llis del sòl pelvià.
- El segon pas o conjuntament està el tractament farmacològic amb anticolinèrgics (grau de recomanació A) o mirabegró (grau de recomanació B). S'ha de revisar l'eficàcia i seguretat en menys de 30 dies i s'han d'utilitzar amb precaució en pacients fràgils o amb problemes cognitius. Considera a tots els anticolinèrgics amb la mateixa evidència.
- Si no s'assoleix prou resposta, s'ha de considerar la teràpia especialitzada (toxina botulínica, neuromodulació sacra o electrostimulació del nervi tibial posterior).

EAU Guidelines on Urinary Incontinence. European Association of Urology. 2018.²⁰

- Estableix com a primera línia de tractament de la IU d'urgència o mixta l'entrenament vesical.
- Es recomanen els anticolinèrgics o mirabegró quan el tractament conservatiu no ha estat eficaç. No es recomana un anticolinèrgic davant d'un altre, però es recomanen els d'AM davant dels d'AI. S'ha d'avaluar de forma primerenca l'efectivitat i seguretat del tractament.
- Si no existeix resposta, es pot considerar l'increment de dosi, el canvi de formulació o a un altre anticolinèrgic o mirabegró, o la combinació de tractaments. S'ha de tenir precaució en l'ús a llarg termini amb anticolinèrgics en pacients grans o amb risc de trastorns cognitius.

Urinary incontinence in women: management (CG171). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015.¹⁶

- Es recomana com a primera línia l'entrenament vesical durant almenys 6 setmanes en dones amb IU d'urgència o mixta. Si no s'assoleix la resposta, es pot combinar amb tractament farmacològic. També es recomana reduir el consum de cafeïna.
- Es recomana oxibutinina AI, tolterodina AI o darifenacina AM. Si el tractament no és efectiu o ben tolerat, es pot considerar un altre anticolinèrgic escollint el de menor cost. S'han d'utilitzar els pegats quan no es toleren els fàrmacs orals. Mirabegró es pot considerar si els anticolinèrgics estan contraindicats, no són efectius o existeixen EA inacceptables.
- No s'han tractat amb oxibutinina AI les dones grans fràgils. No es recomana l'electroestimulació o l'estimulació transcutània del nervi sacre o del tibial posterior.

Lower urinary tract symptoms in men: management (CG97). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015.²²

- En homes amb SBH es recomana entrenament vesical i consell de la ingesta de líquids i de l'estil de vida.
- Com a segona línia s'ha de considerar el tractament amb anticolinèrgics per als símptomes de la SBH. Mirabegró s'ha de reservar per a pacients en els quals els anticolinèrgics no han estat efectius, estan contraindicats o produeixen efectes adversos inacceptables.

Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults. American Urology Association. 2014.²¹

- Es recomana com a primera línia la teràpia conductual (entrenament vesical i del sòl pelvià i maneig de la ingesta de fluids) que es pot combinar amb tractament farmacològic.
- Com a tractament de segona línia es recomanen els anticolinèrgics o els agonistes $\beta 3$ amb preferència pels d'AM. Si la resposta no és adequada o existeixen EA inacceptables es pot considerar un altre anticolinèrgic o un agonista $\beta 3$.
- En tercera línia es recomanen la toxina botulínica, l'estimulació del nervi tibial o del sacre.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 12. Recomanacions d'altres organismes sobre propiverina

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	No avaluat en el moment de l'elaboració de l'informe.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	17.02.2007: s'accepta el seu ús dins del NHS Escocès. Considera que permet l'administració diària davant de l'administració dues vegades al dia de la formulació ja disponible sense cost addicional. ⁴⁵
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	19.04.2017: el <i>Canadian Drug Expert Committee</i> (CDEC), segons l'informe del CADTH, recomana el reemborsament de propiverina en la seva indicació si el cost no és superior al d'oxibutinina AI. En l'avaluació econòmica, la companyia va assumir que propiverina és clínicament similar a altres anticolinèrgics utilitzats en la SBH. El comitè, finalment va acceptar l'assumpció i va demanar una reducció de preu fins que tingués el mateix cost que oxibutinina. ⁴⁶
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	No avaluat en el moment de l'elaboració de l'informe.

AI: alliberació immediata, NHS: *National Health System*.

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 13. Altres ACA de propiverina en SBH i dosi diferent a l'autoritzada

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup actiu i grup control	Variable principal	Principals resultats
Lee <i>et al.</i> (2010) ⁴⁷	ACA, CD, grups paral·lels (ITM)	SBH ≥ 3 mesos; ≥ 10 miccions/24 h; ≥ 2 UU/24 h (pobl. coreana)	12 set.	PRO [†] 20 mg/dia (n = 142) PBO (n = 79)	% canvi en episodis UU/dia des de basal	PRO: -46,0% PBO: -31,3% p = 0,005
Gotoh <i>et al.</i> (2011) ⁴⁸	ACA, CD, superioritat (ITM)	SBH ≥ 3 mesos; ≥ 8 miccions/24 h; ≥ 1 IU/24 h o ≥ 1 UU/24 h (pobl. japonesa)	12 set.	PRO [†] 20 mg/dia (n = 284) PBO (n = 270)	Canvi miccions/dia des de basal	PRO: -1,86 PBO: -1,36 p = 0,001
Yamaguchi <i>et al.</i> (2007) ⁴⁹	ACA, CD, SD, grups paral·lels (ITM)	SBH ≥ 6 mesos; ≥ 8 miccions/24 h; ≥ 3 UU/24 h i/o IU/3 dies (pobl. japonesa)	12 set.	SOL 5 mg/dia (n = 383) SOL 10 mg/dia (n = 371) PRO [†] 20 mg/dia (n = 395) PBO (n = 395)	Canvi miccions/dia des de basal	SOL5: -1,87 SOL10: -2,19 PRO: -1,93 PBO: -0,94 p < 0,001; per SOL10, SOL5, i PRO vs. PBO. SOL10 i SOL5 no inferior a PRO
Homma <i>et al.</i> (2009) ⁵⁰	ACA, CD, SD, superioritat (ITM) vs. PBO i no inferioritat (PP) vs. PRO	≥ 8 miccions/24 h; ≥ 1 UU/24 h; ≥ 5 IU/set. (pobl. japonesa)	8 set.	IMI 0,1 mg/12 h (n = 318), PRO [†] 20 mg/dia (n = 305), PBO (n = 143)	Canvi episodis IU/set. des de basal	IMI -68,24 PRO -73,09 PBO -49,50 p < 0,0001, per IMI i PRO vs. PBO. IMI no inferior a PRO
Park <i>et al.</i> (2014) ⁵¹	ACA, CD, SD, no inferioritat (PP)	SBH ≥ 3 mesos; ≥ 8 miccions/24 h; ≥ 1 UU/24 h; ≥ 5 IU d'urgència/set. (pobl. coreana)	12 set.	IMI 0,1 mg/12 h (n = 67) PRO [†] 20 mg/dia (n = 64)	% canvi episodis d'IU d'urgència /set. des de basal	IMI: -69,1% PRO: -70,4% IMI no inferior a PRO
Yamaguchi <i>et al.</i> (2014) ⁵²	ACA CD, SD, grups paral·lels (ITM)	SBH ≥ 6 mesos; ≥ 8 miccions/24 h; volum mitjà per micció < 200 mL (pobl. japonesa)	12 set.	OXI [†] 73,5 mg/dia pegat (n = 573) PRO [†] 20 mg/dia (n = 576) PBO (n = 381)	Canvi miccions/dia des de basal	OXI: -1,89 PRO: -1,85 PBO: -1,44 p < 0,01 per OXI i PRO vs. PBO. OXI no inferior a PRO
Abrams <i>et al.</i> (2006) ⁵³	ACA, CD, grups creuats	SBH amb hiperactivitat del detrusor i ≥ 2 de: ≥ 7 miccions/24 h, ≥ 1 IU/set., ≥ 2 UU/set.	2 x 2 set.*	PRO [†] 15 mg/8 h (P45) PRO [†] 20 mg/24 h (P20) OXI [†] 5 mg/8 h PBO (n = 77)	Monitoratge ambulatori urodinàmic (contraccions involuntàries del detrusor)	OXI vs. P45: -2,6 OXI vs. P20: -3,8 (p < 0,01) P45 vs. P20: -1,3

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **IMI:** imidafenacina; **ITT:** intenció de tractar; **ITM:** intenció de tractar modificat; **IU:** incontinència urinària; **OXI:** oxibutinina; **PBO:** placebo; **pobl.:** població; **PRO:** propiverina; **SBH:** síndrome de bufeta hiperactiva; **SD:** simulació doble; **set.:** setmana; **SOL:** solifenacina; **UU:** urgència urinària. *Cada pacient va rebre 2 dels 4 possibles tractaments; †alliberació modificada; ‡alliberació immediata.

Taula 14. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació²⁰

Fàrmac	Resolució de la incontinència urinària				Discontinuació per EA			
	Nombre estudis	Nombre pacients	RR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Nombre estudis	Nombre pacients	RR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Fesoterodina	2	2.465	1,3 (1,1-1,5)	8 (5-17)	4	4.433	2,0 (1,3-3,1)	33 (18-102)
Oxibutinina (AI i AM)	4	992	1,7 (1,3-2,1)	9 (6-16)	5	1.483	1,7 (1,1-2,5)	16 (8-86)
Propiverina (AI i AM)	2	691	1,4 (1,2-1,7)	6 (4-12)	2	1.401	2,6 (1,4-5)	29 (16-77)
Solifenacina	5	6.304	1,2 (1,1-1,4)	9 (6-17)	7	9.080	1,3 (1,1-1,7)	78 (39-823)
Tolterodina (AI i AM)	4	3.404	1,2 (1,1-1,4)	12 (8-25)	10	4.466	1,0 (0,6-1,7)	-
Trospi (AI i AM)	4	2.677	1,7 (1,5-2,0)	9 (7-12)	6	3.936	1,5 (1,1-1,9)	56 (30-228)

AI: alliberació immediata; **AM:** alliberació modificada; **EA:** esdeveniments adversos; **IC:** interval de confiança; **NNT:** nombre necessari a tractar; **RR:** risc relatiu.

*Adaptat i traduït d'*EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. European Association of Urology (2018).*

Bibliografia

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):4-20.
2. Asociación Española de Urología (AEU): Guía Vejiga Hiperactiva. [Internet]. 2014 [consulta: abril 2015]. Disponible a: <http://www.aeu.es/UserFiles/files/GuiaVejigaHiperactivaAEU.pdf>
3. Andersson K-E, Cardozo L, Cruz F, Lee K-S, Sahai A, Wein AJ. Pharmacological treatment of urinary incontinence. En: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence*. 6a ed. 2017.
4. Irwin DE, Milsom I, Hunskar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study. *Eur Urol*. 2006;50(6):1306-15.
5. Martínez Agulló E, Ruiz Cerdá JL, Gómez Pérez L, Ramírez Backhaus M, Delgado Oliva F, Rebollo P, et al. [Prevalence of urinary incontinence and hyperactive bladder in the Spanish population: results of the EPICC study]. *Actas Urol Esp*. 2009;33(2):159-66.
6. Milson I, Altman D, Cartwright R, Lapitan MC, Nelson R, Sillén U, et al. Epidemiology of Urinary Incontinence (UI) and other Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), Pelvic Organ Prolapse (POP) and Anal Incontinence (AI). En: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence*. 6a ed. 2017.
7. Espuña Pons M, Rebollo Alvarez P, Puig Clota M. [Validation of the Spanish version of the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form. A questionnaire for assessing the urinary incontinence]. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(8):288-92.
8. Espuña Pons M, Castro Díaz D, Carbonell C, Dilla T. [Comparison between the "ICIQ-UI Short Form" Questionnaire and the "King's Health Questionnaire" as assessment tools of urinary incontinence among women]. *Actas Urol Esp*. 2007;31(5):502-10.
9. Lee KS, Choo MS, Seo JT, Oh SJ, Kim HG, Ng K, et al. Impact of overactive bladder on quality of life and resource use: Results from Korean Burden of Incontinence Study (KOBIS). *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13(1):1-8.
10. Irwin DE, Mungapen L, Milsom I, Kopp Z, Reeves P, Kelleher C. The economic impact of overactive bladder syndrome in six Western countries. *BJU Int*. 2009;103(2):202-9.
11. Sacco E, Tienforti D, D'Addessi A, Pinto F, Racioppi M, Totaro A, et al. Social, economic, and health utility considerations in the treatment of overactive bladder. *Open access J Urol*. 2010;2:11-24.
12. Tang DH, Colayco DC, Khalaf KM, Piercy J, Patel V, Globe D, et al. Impact of urinary incontinence on healthcare resource utilization, health-related quality of life and productivity in patients with overactive bladder. *BJU Int*. 2014;113(3):484-91.
13. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P, Cardozo L. Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries. *BJU Int*. 2006;97(1):96-100.
14. Marinkovic SP, Rovner ES, Moldwin RM, Stanton SL, Gillen LM, Marinkovic CM. The management of overactive bladder syndrome. *BMJ*. 2012;344:e2365.

15. Leron E, Weintraub AY, Mastrolia SA, Schwarzman P. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol*. 2018;11(3):117-25.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Urinary incontinence in women: management (CG171). [Internet]. 2015 [consulta: abril 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg171/chapter/1-Recommendations#pharmacological-treatment>
17. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol*. 2008;54(3):543-62.
18. Kleinman NL, Odell K, Chen C-I, Atkinson A, Zou KH. Persistence and adherence with urinary antispasmodic medications among employees and the impact of adherence on costs and absenteeism. *J Manag care Spec Pharm*. 2014;20(10):1047-56.
19. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Hay-Smith J, Herbison GP. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003781.
20. European Association of Urology (EAU): EAU Guidelines on Urinary Incontinence 2018. [Internet]. [consulta: juny 2018]. Disponible a: <http://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>
21. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP, American Urological Association, Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol*. 2015;193(5):1572-80.
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Lower urinary tract symptoms in men: management (CG97). [Internet]. 2015 [consulta: abril 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97>
23. 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. [Internet]. 2014 [consulta: juny 2018]. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/mirabegron/Informe_MIRABEGRO_PHFAPC_2014.pdf
24. Mictonorm® (propiverina). Lacer SA. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. gener 2017 [consulta: abril 2018]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81879/FT_81879.html
25. Public Assessment Report. Decentralised Procedure. Aponorm XL® (propiverina). UK/H/6097/001/DC. London (United Kingdom): Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). [Internet]. març 2017 [consulta: abril 2018]. Disponible a: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con776992.pdf>
26. Jünemann K-P, Hessdörfer E, Unamba-Oparah I, Berse M, Brünjes R, Madersbacher H, et al. Propiverine Hydrochloride Immediate and Extended Release: Comparison of Efficacy and Tolerability in Patients with Overactive Bladder. *Urol Int*. 2006;77(4):334-9.

27. Leng J, Liao L, Wan B, Du C, Li W, Xie K, et al. Results of a randomized, double-blind, active-controlled clinical trial with propiverine extended release 30 mg in patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2017;119(1):148-57.
28. Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, Alloussi S, Höfner K. A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *BJU Int.* 1999;84(6):646-51.
29. Jünemann K-P, Halaska M, Rittstein T, Mürtz G, Schnabel F, Brünjes R, et al. Propiverine versus tolterodine: efficacy and tolerability in patients with overactive bladder. *Eur Urol.* 2005;48(3):478-82.
30. Dorschner W, Stolzenburg JU, Griebenow R, Halaska M, Schubert G, Mürtz G, et al. Efficacy and cardiac safety of propiverine in elderly patients - a double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Urol.* 2000;37(6):702-8.
31. Weiss M, Sermsappasuk P, Siegmund W. Modeling the heterogeneous intestinal absorption of propiverine extended-release. *Eur J Pharm Sci.* 2015;76:133-7.
32. Stöhrer M, Mürtz G, Kramer G, Warnack W, Primus G, Jinga V, et al. Efficacy and tolerability of propiverine hydrochloride extended-release compared with immediate-release in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord.* 2013;51(5):419-23.
33. Siegmund W, Siegert J, Richter K, Schnabel F, Feustel C, Kirch W. Influence of a Fat-Rich Meal on Bioavailability of Extended-Release and Immediate-Release Propiverine. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(5):681-90.
34. Oelke M, Murgas S, Baumann I, Schnabel F, Michel MC. Efficacy of propiverine ER with or without α -blockers related to maximum urinary flow rate in adult men with OAB: results of a 12-week, multicenter, non-interventional study. *World J Urol.* 2011;29(2):217-23.
35. May K, Giessmann T, Wegner D, Oertel R, Modess C, Oswald S, et al. Oral absorption of propiverine solution and of the immediate and extended release dosage forms: influence of regioselective intestinal elimination. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(11):1085-92.
36. May K, Westphal K, Giessmann T, Wegner D, Adam U, Lerch MM, et al. Disposition and Antimuscarinic Effects of the Urinary Bladder Spasmolytics Propiverine: Influence of Dosage Forms and Circadian-Time Rhythms. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(5):570-9.
37. Common Drug Review. Clinical Review Report. Propiverine hydrochloride. (SR0504-000). Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH) [Internet]. maig 2017 [consulta: abril 2017]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0504_Mictoryl_CL_Report.pdf
38. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJC. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.
39. Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A, et al. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing.* 2015;44(5):745-55.
40. European Association of Urology (EAU): EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) 2017. [Internet]. [consulta: juliol 2018]. Disponible a: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>

41. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence. [Internet]. juny 2013 [consulta: maig 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500146177.pdf
42. Instituto Nacional de Estadística (Madrid). INEbase [Internet]. gener 2017 [consulta: setembre 2017]. Disponible a: <http://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=1894&capsel=1900>
43. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001;87(9):760-6.
44. Perk S, Wielage RC, Campbell NL, Klein TM, Perkins A, Posta LM, et al. Estimated Budget Impact of Increased Use of Mirabegron, A Novel Treatment for Overactive Bladder. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(9):1072-84.
45. propiverine hydrochloride 30 mg modified release capsule (Detrunorm® XL). (340/07). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC) [Internet]. febrer 2017 [consulta: abril 2018]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2192/propiverine_hydrochloride__detrunorm_xl__abbreviated__340-07_.pdf
46. Propiverine hydrochloride (Mictoryl/Mictoryl Pediatric — Duchesnay Inc.). (SR0504-000). Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH) [Internet]. abril 2007 [consulta: abril 2018]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0504_complete_Mictoryl_Apr-21-17-e.pdf
47. Lee K-S, Lee HW, Choo M-S, Paick J-S, Lee JG, Seo JT, et al. Urinary urgency outcomes after propiverine treatment for an overactive bladder: the 'Propiverine study on overactive bladder including urgency data'. *BJU Int.* 2010;105(11):1565-70.
48. Gotoh M, Yokoyama O, Nishizawa O, Japanese Propiverine Study Group. Propiverine hydrochloride in Japanese patients with overactive bladder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Urol.* 2011;18(5):365-73.
49. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Itoh N, Yokota T, Okada H, et al. Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2007;100(3):579-87.
50. Homma Y, Yamaguchi O. A randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the novel antimuscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. *Int J Urol.* 2009;16(5):499-506.
51. Park C, Park J, Choo M-S, Kim JC, Lee JG, Lee JZ, et al. A randomised, prospective double-blind, propiverine-controlled trial of imidafenacin in patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract.* 2014;68(2):188-96.
52. Yamaguchi O, Uchida E, Higo N, Minami H, Kobayashi S, Sato H, et al. Efficacy and safety of once-daily oxybutynin patch versus placebo and propiverine in Japanese patients with overactive bladder: A randomized double-blind trial. *Int J Urol.* 2014;21(6):586-93.

53. Abrams P, Cardozo L, Chapple C, Serdarevic D, Hargreaves K, Khullar V, et al. Comparison of the efficacy, safety, and tolerability of propiverine and oxybutynin for the treatment of overactive bladder syndrome. *Int J Urol.* 2006;13(6):692-8.