

Mirabegron

Nombre comercial	Betmiga® 50 mg 30 comprimidos liberación prolongada
Condición de dispensación	Receta médica
Evaluación	POCA O NULA MEJORA TERAPÉUTICA

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de vejiga hiperactiva se caracteriza por la presencia de síntomas de urgencia, con o sin incontinencia de urgencia, normalmente con aumento de la frecuencia y nicturia, y se debe a la incapacidad de la vejiga para mantenerse relajada hasta el momento adecuado en el que se pueda producir la evacuación. Estos síntomas son sugestivos de una hiperactividad del detrusor (contracción involuntaria) durante la fase de llenado¹

El tratamiento inicial de los pacientes con incontinencia urinaria (IU) incluye cambios en el estilo de vida y terapia conductual (entrenamiento de la vejiga, ejercicios de los músculos pélvicos) durante al menos tres meses. Cuando esta terapia no es suficiente, se puede

añadir tratamiento farmacológico. Los medicamentos más usados son los anticolinérgicos, que actúan incrementando la capacidad de la vejiga y disminuyendo la urgencia mediante el bloqueo de los receptores de acetilcolina del músculo detrusor. Muestran un pequeño beneficio comparado con placebo en la reducción de los síntomas y menos de un tercio de los pacientes tratados llegan a alcanzar la continencia². En el tratamiento de este síndrome es importante el efecto placebo³

El mirabegron (MIRA) es un agonista potente y selectivo del receptor beta 3 adrenérgico, de modo que potencia la función de llenado de orina al relajar el músculo liso de la vejiga⁴.

2. Indicación autorizada⁴

Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva.

La dosis recomendada, incluidos los pacientes de edad avanzada, es de 50 mg/día, con o sin alimentos. Debe tomarse

una vez al día con líquido. El comprimido debe tragarse entero, sin masticar, partir ni machacar.

En la siguiente tabla se indican las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A

Inhibidores potentes del CYP3A			
		Sin inhibidor	Con inhibidor
Insuficiencia renal	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	50 mg	25 mg
	Grave	25 mg	No recomendado
Insuficiencia hepática	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	25 mg	No recomendado

3. Datos de eficacia en los ensayos clínicos^{5,6,7,8,9}

Tres ensayos pivotaes de 12 semanas con un diseño similar permitieron la autorización de MIRA. Son estudios de fase 3, controlados frente a placebo y doble ciego.

Los estudios incluyeron pacientes de 18 años o más con síntomas de VH durante al menos 3 meses, con una frecuencia urinaria media mínima de 8 veces al día y 3 o más episodios de urgencia con o sin incontinencia. Estos datos son registrados en un diario miccional los 3 días inmediatamente anteriores a la visita inicial y a las programadas en las semanas 4, 8 y 12.

Se excluyeron pacientes con incontinencia de stress o mixta con predominio de stress, volumen diario de orina superior a 3.000 ml, creatinina plasmática mayor de 150 µmol/L, alteraciones hepáticas, hipertensión severa y alteraciones en el ECG.

Después de una primera fase de dos semanas en la que los pacientes sólo reciben placebo, los que cumplen criterios son aleatorizados a recibir MIRA o placebo. Uno de los ensayos incluyó un brazo de tolterodina como control activo.

Las variables coprimarias de eficacia fueron el cambio en el número medio de episodios de incontinencia (en el subgrupo de pacientes que presentan urgencia con incontinencia) y cambio en el número medio de micciones durante 24 h desde la situación basal hasta el final del estudio. Las variables secundarias más importantes fueron el cambio en el volumen medio por micción, el cambio desde la situa-

ción inicial a la semana 4 en el número de episodios de incontinencia y el número de micciones.

Se definen dos poblaciones para el estudio de las variables principales:

- FAS: pacientes aleatorizados que toman al menos una dosis de tratamiento y tienen medidas de micción basales y una o más postbasales.
- FAS-I: pacientes FAS que presentan al menos un episodio de incontinencia al inicio del estudio. Esta población también fue usada para el análisis de la respuesta. Se definen dos tipos de respondedores, los que no presentan ningún episodio de incontinencia al final del estudio y los que los disminuyen en un 50% o más respecto de la situación basal

Resultados

La gran mayoría de pacientes son mujeres (72-83%) de raza blanca con una media de edad de 60 años. Presentaban inicialmente una media de 11-12 micciones al día, 2-3 episodios de incontinencia (los que eran incontinentes, aproximadamente el 70%) y urgencia de intensidad moderada-severa. Entre el 49 y el 60% de los sujetos usaran antes antimuscarínicos para el tratamiento de los síntomas de la VH, el que abandonaran por falta de eficacia, la mayoría, o por reacciones adversas.

	SCORPIO ⁶				ARIES ⁷			CAPRICORN ⁸		
	Placebo	MIRA 50	MIRA 100	TOLTER	Placebo	MIRA 50	MIRA 100	Placebo	MIRA 25	MIRA 50
Variables coprimarias										
Cambio en la media de micciones al día										
n	480	473	478	475	433	425	412	415	410	426
Cambio respecto valor basal (LOCF) (IC 95%)	-1.34 (-1.55,-1.12)	-1.93 (-2.15,-1.72)	-1.77 (-1.99,-1.56)	-1.59 (-1.80,-1.37)	-1.05 (-1.31,-0.79)	-1.66 (-1.92,-1.40)	-1.75 (-2.01,-1.48)	-1.18 (-1.42,-0.94)	-1.65 (-1.90,-1.41)	-1.60 (-1.84,-1.36)
Diferencia respecto a placebo (IC 95%)		-0.60 (-0.90,-0.29)	-0.44 (-0.74,-0.13)	-0.25 (-0.55,-0.06)		-0.61 (-0.98,-0.24)	-0.70 (-1.07,-0.33)		-0.47 (-0.82,-0.13)	-0.42 (-0.76,-0.08)
p		<0.001	<0.005	0.11		0.001	0.001		0.007	0.015
Cambio en la media de episodios de incontinencia al día										
n	291	293	281	300	325	312	296	262	254	257
Cambio respecto valor basal (LOCF) (IC 95%)	-1.17 (-1.39,-0.95)	-1.57 (-1.79,-1.35)	-1.46 (-1.68,-1.23)	-1.27 (-1.49,-1.05)	-1.13 (-1.35,-0.91)	-1.47 (-1.69,-1.25)	-1.63 (-1.86,-1.40)	-0.96 (-1.19,-0.72)	-1.36 (-1.60,-1.11)	-1.38 (-1.62,-1.14)
Diferencia respecto a placebo (IC 95%)		-0.41 (-0.72,-0.09)	-0.29 (-0.61,0.03)	-0.10 (-0.42,0.21)		-0.34 (-0.66,-0.03)	-0.50 (-0.82,-0.18)		-0.40 (-0.74,-0.06)	-0.42 (-0.76,-0.08)
p		0.003	0.010	0.11		0.026	<0.001		0.005	0.001
Variables secundarias										
Cambio en el volumen miccional medio (ml)										
n	480	472	478	475	433	424	412	415	410	426
Cambio respecto valor basal (LOCF) (IC 95%)	12.3 (8.4,16.3)	24.2 (20.3,28.2)	25.6 (21.6,29.5)	25.0 (21.1,28.9)	7.0 (2.3,11.7)	18.2 (13.4,22.9)	18.0 (13.1,22.8)	8.3 (3.9,12.7)	12.8 (8.4,17.2)	20.7 (16.4,25.0)
Diferencia respecto a placebo (IC 95%)		11.9 (6.3,17.4)	13.2 (7.7,18.7)	12.6 (7.1,18.2)		11.1 (4.4,17.9)	11.0 (4.2,17.7)		4.6 (-1.6,10.8)	12.4 (6.3,18.6)
p		<0.001	<0.001	<0.001		0.001	0.002		0.15	<0.001

Tabla 1. Resultados de eficacia de los tres ensayos pivotaes

Los ensayos demuestran la superioridad de MIRA 50 y 100 mg frente a placebo en la reducción del número de episodios de incontinencia y número de micciones. En el ensayo SCORPIO, la tolterodina no mostró diferencias frente a placebo en las variables primarias y la eficacia de las dos dosis de MIRA fue similar. En ARIES, la dosis de 100 mg alcanzó mayor reducción numérica que la de 50 mg. La dosis de 25 mg, evaluada en

el estudio CAPRICORN, también muestra diferencias significativas respecto a placebo, excepto para el cambio en el volumen miccional medio.

El beneficio del MIRA se manifiesta a partir de la semana 4 y se mantiene hasta la semana 12.

El análisis combinado⁹ excluye la dosis de 25 mg y obtiene los siguientes resultados:

	Placebo	MIRA 50	MIRA 100
Variables coprimarias			
Cambio en la media de micciones al día			
n	1328	1324	890
Cambio respecto valor basal (LOCF) (IC 95%)	-1.20 (-1.34, -1.06)	-1.75 (-1.89, -1.61)	-1.74 (-1.91, -1.56)
Diferencia respecto a placebo (IC 95%)		-0.55 (-0.75, -0.36)	-0.54 (-0.77, -0.31)
p		<0.05	<0.05
Cambio en la media de episodios de incontinencia al día			
n	878	862	577
Cambio respecto valor basal (LOCF) (IC 95%)	-1.10 (-1.23, -0.97)	-1.49 (-1.63, -1.36)	-1.50 (-1.67, -1.34)
Diferencia respecto a placebo (IC 95%)		-0.40 (-0.58, -0.21)	-0.41 (-0.62, -0.19)
p		<0.05	<0.05
Variables secundarias			
Cambio en el volumen miccional medio (ml)			
n	1328	1324	890
Cambio respecto valor basal (LOCF) (IC 95%)	9.4 (6.9, 12.0)	21.4 (18.8, 23.9)	21.7 (18.5, 24.9)
Diferencia respecto a placebo (IC 95%)		11.9 (8.3, 15.5)	12.3 (8.1, 16.5)
p		<0.05	<0.05

Tabla 2. Resultados de eficacia del análisis combinado

En línea con los estudios pivotales, se mantiene la superioridad de MIRA frente a placebo en las variables medidas, diferencias frente a placebo de -0.55 en el número de micciones y -0.40 en episodios de incontinencia con la dosis de 50 mg.

No se encuentran diferencias entre pacientes previamente tratados con anticolinérgicos y pacientes *naïve*.

En cuanto a pacientes respondedores, con 0 episodios de incontinencia después de 12 semanas de tratamiento, encontramos 37.8% en el grupo que recibe placebo, y 44.1 % en los que reciben MIRA 50.

En el estudio de 12 meses para la evaluación de la seguridad a largo plazo, el análisis de la eficacia es secundario y no se hace análisis estadístico. Ambas dosis muestran reducciones en el número de micciones (-1.27 e -1.41) y episodios de incontinencia (-1.01 e -1.24) respecto a situación inicial, así como mejoras en el volumen miccional medio (17.5 e 21.5 mL)¹⁰. Los resultados para la tolterodina son reducción de -1.39 micciones y -1.26 episodios de incontinencia.

4 Datos de seguridad

En el análisis combinado la incidencia global de efectos adversos (EA) fue similar entre los distintos brazos: placebo 47.7%, MIRA 46.0%, tolterodina 46.7%.

Los más comunes, ocurridos en un 3% o más de los pacientes tratados con MIRA son hipertensión, nasofaringitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría son de intensidad leve o moderada⁹.

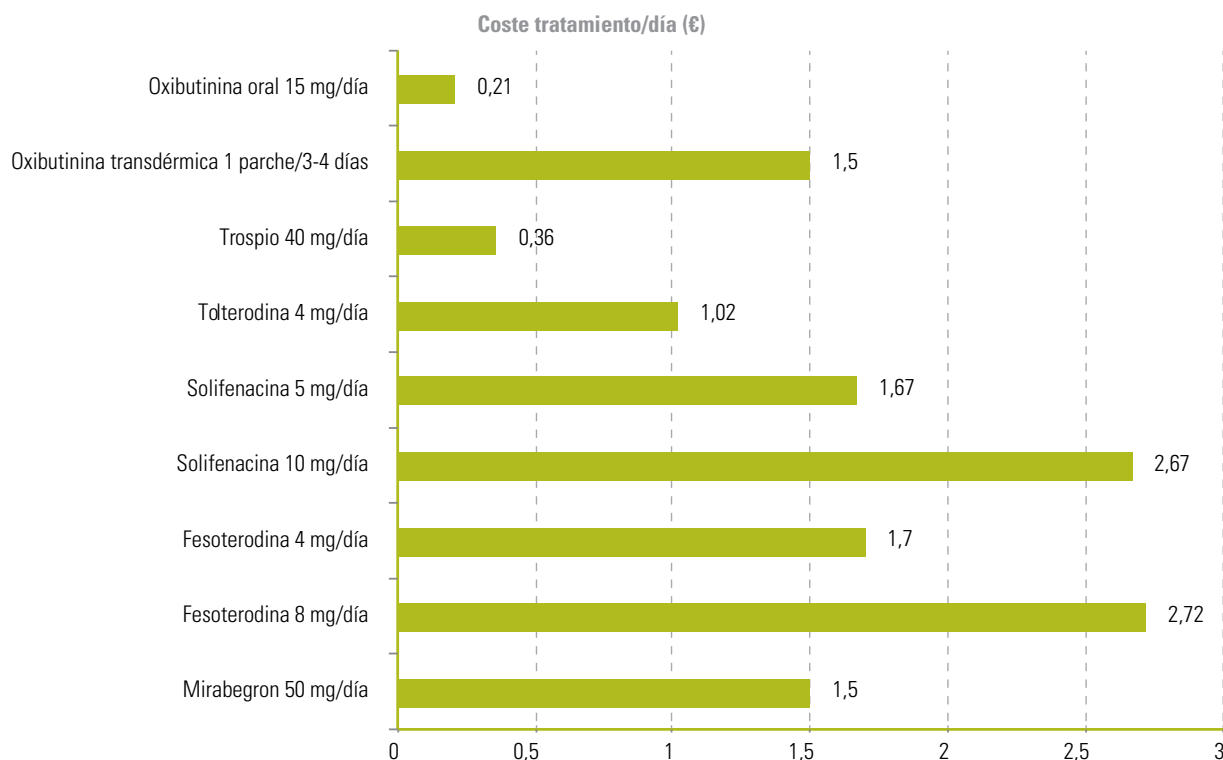
El porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a los EA también fue similar entre grupos: placebo 3.3%, MIRA 3.8% y tolterodina 4.4%.

La seguridad a largo plazo evaluada en un ensayo de 12 meses¹⁰ no controlado con placebo y con tolterodina como control activo, es

consistente con la vista en los ensayos a 12 semanas. La incidencia de efectos secundarios es la misma para los pacientes tratados con MIRA 50, MIRA 100 y tolterodina 4, 59.7%, 61.3% e 62.6% respectivamente. Los más frecuentes fueron hipertensión, infecciones urinarias, sequedad de boca, nasofaringitis, estreñimiento y dolor de cabeza, con similar incidencia en todos los brazos, excepto la sequedad bucal que fue unas 3 veces mayor con tolterodina, 8.6% frente a 2.8% en MIRA 50. Los abandonos por reacciones adversas (6.4, 5.9, 6%) y la incidencia de EA severos (5.2, 6.2, 5.4%) también fueron similares entre grupos.

5 Coste del tratamiento

A continuación se muestra el coste del tratamiento-día de MIRA y los distintos anticolinérgicos indicados en el tratamiento del síndrome de VH. Se usan precios de septiembre de 2014.



6 Evaluación terapéutica

POCA O NULA MEJORA TERAPÉUTICA

Hasta ahora el tratamiento farmacológico habitual en el síndrome de VH eran los anticolinérgicos, el MIRA presenta un nuevo mecanismo de acción para corregir los síntomas de esta patología. La dosis de 50 mg, única comercializada, demostró superioridad frente a placebo en tratamientos de 12 semanas, al reducir en -1.75 el número de micciones al día respecto a la situación basal, con una diferencia frente a placebo de -0.55, y también el número de episodios de incontinencia, diferencia de -0.40 (-1.49 MIRA 50, y -1.10 placebo). Estas diferencias se consideran modestas, de escasa relevancia clínica. La mayoría de los síntomas relacionados con las variables secundarias también mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Si para evaluar la respuesta consideramos la tasa de respondedores (pacientes que reducen al menos un 50% los episodios de incontinencia) el MIRA sólo consigue un 10% más de pacientes que placebo.

El ensayo a 12 meses permite concluir que el efecto se mantiene a largo plazo, aunque este estudio no incluyó un brazo placebo por lo que las conclusiones obtenidas no son robustas, sobre todo si tenemos en cuenta que la respuesta a placebo en esta patología es bastante importante.

Dado que la incontinencia no fue un criterio de inclusión en los ensayos, se considera que existe una deficiencia en el diseño ya que

el análisis de la variable de incontinencia se hace en la población ITT y la magnitud del efecto se ve disminuido⁵.

El estudio SCORPIO incluía un brazo con tolterodina, pero no se comparó con MIRA ya que no estaba diseñado para ello. Maman et al¹¹ llevaron a cabo una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos usados en el tratamiento de la VH, MIRA y anticolinérgicos. El metanálisis mostró que el MIRA 50 mg fue tan eficaz como los anticolinérgicos en la reducción de la frecuencia de micciones y episodios de incontinencia, excepto la solifenacina 10 mg que resultó más eficaz en ambas variables.

En los ensayos clínicos mostró una incidencia de reacciones adversas y abandonos por esta causa similar a placebo. La sequedad de boca también es la misma, pero menos frecuente que con tolterodina.

En resumen, el MIRA representa una nueva alternativa en el tratamiento del síndrome de VH con un mecanismo de acción distinto; pero su eficacia clínica es modesta y en línea con la de los anticolinérgicos. El perfil de seguridad sí es distinto al de estos, y produce menos sequedad de boca. Por lo tanto, el MIRA debe reservarse a pacientes intolerantes a antimuscarínicos o que no obtengan el efecto esperado.

Clasificación

NOVEDAD TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL: El nuevo medicamento supone un tratamiento eficaz para una enfermedad que no podía ser tratada o controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA: La novedad supone una mejora evidente en la eficacia o seguridad del tratamiento o control de una enfermedad que ya disponía de tratamiento.

MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA: El medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles.

POCA O NULA MEJORA TERAPÉUTICA: El nuevo medicamento no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otras alternativas para la enfermedad para la cual está indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE: La bibliografía disponible sobre la novedad terapéutica es insuficiente, o poco concluyente, o muestra una experiencia insuficiente que no permite establecer conclusiones significativas.

Pardo-Ponte, I.; Casal-Llorente, C.; Reboredo-García, S.; Santaló-Ríos, J.; Santiago-Freijanes, C.; González-Criado-Mateo, C.

Centro de Información Farmacoterapéutica, Subdirección Xeral de Farmacia, SERGAS

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703. A Coruña. España

Tfños 881540289/881540288/881540286. Fax: 881541804. E-mail: infomega@sergas.es

La información contenida en este boletín es fruto de la revisión de la evidencia científica disponible hasta el momento; por lo tanto, es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos futuros que se produzcan

Los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría así como declaran ausencia de conflictos de intereses en la elaboración del presente documento

Bibliografía

- 1 Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A editors. Incontinence: 4th International Consultation on Incontinence, Paris July 5-8, 2008 [Internet]. 4th ed. Preston (UK): Health Publication Ltd.; 2009. Committee 4. Pathophysiology of urinary incontinence, faecal incontinence and pelvic organ prolapse [acceso el 4 agosto de 2014]; [76 p.]. Disponible en: http://www.ics.org/Publications/ICL_4/files-book/Comite-4.pdf
- 2 DuBeau CE. Treatment and prevention of urinary incontinence in women [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2014. [acceso el 5 de agosto de 2014]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-urinary-incontinence-in-women?source=search_result&search=overactive+bladder&selectedTitle=1%7E105
- 3 Marinkovic SP, Rovner ES, Moldwin RM, Stanton SL, Guillen LM, Marinkovic CM. The Management of Overactive Bladder. BMJ 2012 Apr 17; 344:e2365 doi: 10.1136/bmj.e2365t
- 4 Betmiga®. Ficha técnica. Centro on-line de Información medicamentos da AEMPS. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf
- 5 Betmiga®. European Public Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/002388. London: EMA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002388/WC500137308.pdf
- 6 Khullar V, Amarengo G, Angulo JC, Cambroner 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 Feb; 63(2): 283-295
- 7 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 Apr; 189(4): 1388-95
- 8 Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE. 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 Aug; 82(2): 313-20
- 9 Nitti VW, Khullar V, Van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambroner J, Angulo JC et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. Int J Clin Pract. 2013 July; 67(7): 619-32
- 10 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 β 3-Adrenoceptor Agonist, in Overactive Bladder. Eur Urol. 2013 Feb; 63(2):296-305
- 11 Maman K, Aballea S, Nazir J, Desrozier K, Neine ME, Siddiqui E et al. Comparative Efficacy and Safety of Medical Treatments for the Management of Overactive Bladder: A Systematic Literature Review and Mixed Treatment Comparison. Eur Urol. 2014 Apr; 65(4):755-65