

Mirabegron

Nome comercial	Betmiga® 50 mg 30 comprimidos liberación prolongada
Condición de dispensación	Receta médica
Avaliación	POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

1. INTRODUCCIÓN

A síndrome de vexiga hiperactiva caracterízase pola presenza de síntomas de urxencia, con ou sen incontinencia de urxencia, normalmente con aumento da frecuencia e nicturia, e débese á incapacidade da vexiga para manterse relaxada ata o momento axeitado no que se poida producir a evacuación. Estes síntomas son suxestivos dunha hiperactividade do detrusor (contracción involuntaria) durante a fase de enchedura¹.

O tratamento inicial dos pacientes con incontinencia urinaria (IU) inclúe cambios no estilo de vida e terapia condutual (adestramento da vexiga, exercicios dos músculos pelvianos) durante tres meses, polo menos. Cando esta terapia non é suficiente, pódese engadir

tratamento farmacolóxico. Os medicamentos máis usados son os anticolinérxicos, que actúan incrementando a capacidade da vexiga e diminuindo a urxencia mediante o bloqueo dos receptores de acetilcolina do músculo detrusor. Aposan un pequeno beneficio comparado con placebo na redución dos síntomas, e menos dun terzo dos pacientes tratados chegan a alcanzar a continencia². No tratamento desta síndrome, é importante o efecto placebo³.

O mirabegron (MIRA) é un agonista potente e selectivo do receptor beta 3 adrenérxico, de xeito que potencia a función de enchedura de urina ao relaxar o músculo liso da vexiga⁴.

2. Indicación autorizada⁴

Tratamento sintomático da urxencia, aumento da frecuencia de micción e/ou incontinencia de urxencia que se pode producir en pacientes adultos con síndrome de vexiga hiperactiva.

A dose recomendada, incluídos os pacientes de idade avanzada, é de 50 mg/día, con ou sen alimentos. Débese tomar unha

vez ao día con líquido. O comprimido débese tragar enteiro, sen mastigalo, partilo ou esmagalo.

Na táboa seguinte indícanse as doses recomendadas en pacientes con insuficiencia renal ou hepática en ausencia ou presenza de inhibidores potentes do CYP3A.

Inhibidores potentes do CYP3A			
		Sen inhibidor	Con inhibidor
Insuficiencia renal	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	50 mg	25 mg
	Grave	25 mg	Non recomendado
Insuficiencia hepática	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	25 mg	Non recomendado

3. Datos de eficacia nos ensaios clínicos^{5,6,7,8,9}

Tres ensaios pivotais de 12 semanas cun deseño similar permitiron a autorización de MIRA. Son estudos de fase 3, controlados fronte a placebo e dobre cego.

Os estudos incluíron pacientes de 18 anos ou máis con síntomas de VH durante, polo menos, 3 meses, cunha frecuencia urinaria media mínima de 8 veces ao día e 3 ou máis episodios de urxencia con ou sen incontinencia. Estes datos son rexistrados nun diario miccional os 3 días inmediatamente anteriores á visita inicial e ás programadas nas semanas 4, 8 e 12.

Excluíronse pacientes con incontinencia de estrés ou mixta con predominio de estrés, volume diario de urina superior a 3.000 ml, creatinina plasmática maior de 150 µmol/L, alteracións hepáticas, hipertensión severa ou alteracións no ECG.

Despois dunha primeira fase de dúas semanas na que os pacientes só reciben placebo, os que cumpren criterios son aleatorizados a recibir MIRA ou placebo. Un dos ensaios incluíu un brazo de tolterodina como control activo.

As variables coprimarias de eficacia foron o cambio no número medio de episodios de incontinencia (no subgrupo de pacientes que presentan urxencia con incontinencia) o cambio no número medio de miccións durante 24 h desde a situación basal ata o remate do estudo. As variables secundarias máis importantes son o cambio no volu-

me medio por micción, o cambio desde a situación inicial á semana 4 no número de episodios de incontinencia e o número de miccións.

Defínense dúas poboacións para o estudo das variables principais:

- FAS: pacientes aleatorizados que toman, como mínimo, unha dose de tratamento e teñen medidas de micción basais e unha ou máis posbasais.
- FAS-I: pacientes FAS que presentan, polo menos, un episodio de incontinencia ao inicio do estudo. Esta poboación tamén foi empregada para analizar a resposta. Defínense dous tipos de respondedores: os que non presentan ningún episodio de incontinencia ao final do estudo e os que os diminúen nun 50% ou máis respecto da situación basal.

Resultados

A gran maioría de pacientes son mulleres (72%-83%) de raza branca, cunha media de idade de 60 anos. Presentaban inicialmente unha media de 11-12 miccións ao día, 2-3 episodios de incontinencia (os que eran incontinentes, aproximadamente o 70%) e urxencia de intensidade moderada-severa. Entre o 49% e o 60% dos suxeitos usaran antes antimuscarínicos para o tratamento dos síntomas da VH, que abandonaran por falta de eficacia, a maioría, ou por reaccións 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 na media de miccións ao día										
n	480	473	478	475	433	425	412	415	410	426
Cambio respecto ao 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)
Diferenza respecto ao 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 na media de episodios de incontinencia ao día										
n	291	293	281	300	325	312	296	262	254	257
Cambio respecto ao 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)
Diferenza respecto ao 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 no volume miccional medio (ml)										
n	480	472	478	475	433	424	412	415	410	426
Cambio respecto ao 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)
Diferenza respecto ao 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

Táboa 1. Resultados de eficacia dos tres ensaios pivotais

Os ensaios demostran a superioridade de MIRA 50 e 100 mg fronte ao placebo na redución do número de episodios de incontinencia e número de miccións. No ensaio SCORPIO, a tolterodina non mostrou diferenzas fronte ao placebo nas variables primarias, e a eficacia das dúas doses de MIRA foi similar. En ARIES, a dose de 100 mg alcanzou maior redución numérica que a de 50 mg. A dose de 25 mg, avaliada no

estudo CAPRICORN, tamén mostra diferenzas significativas respecto ao placebo, agás para o cambio no volume miccional medio.

O beneficio do MIRA maniféstase a partir da semana 4 e mantense ata a semana 12.

A análise combinada⁹ exclúe a dose de 25 mg e obtén os seguintes resultados:

	Placebo	MIRA 50	MIRA 100
Variables coprimarias			
Cambio na media de miccións ao día			
n	1328	1324	890
Cambio respecto ao valor basal (LOCF) (IC 95%)	-1.20 (-1.34, -1.06)	-1.75 (-1.89, -1.61)	-1.74 (-1.91, -1.56)
Diferenza respecto ao placebo (IC 95%)		-0.55 (-0.75, -0.36)	-0.54 (-0.77, -0.31)
p		<0.05	<0.05
Cambio na media de episodios de incontinencia ao día			
n	878	862	577
Cambio respecto ao valor basal (LOCF) (IC 95%)	-1.10 (-1.23, -0.97)	-1.49 (-1.63, -1.36)	-1.50 (-1.67, -1.34)
Diferenza respecto ao placebo (IC 95%)		-0.40 (-0.58, -0.21)	-0.41 (-0.62, -0.19)
p		<0.05	<0.05
Variables secundarias			
Cambio no volumen miccional medio (ml)			
n	1328	1324	890
Cambio respecto ao valor basal (LOCF) (IC 95%)	9.4 (6.9, 12.0)	21.4 (18.8, 23.9)	21.7 (18.5, 24.9)
Diferenza respecto ao placebo (IC 95%)		11.9 (8.3, 15.5)	12.3 (8.1, 16.5)
p		<0.05	<0.05

Táboa 2. Resultados de eficacia da análise combinada

En liña cos estudos pivotais, mantense a superioridade de MIRA fronte ao placebo nas variables medidas, diferenzas fronte ao placebo de -0.55 en número de miccións e -0.40 en episodios de incontinencia coa dose de 50 mg.

Non se atopan diferenzas entre pacientes previamente tratados con anticolinéxicos e pacientes *naive*.

En canto a pacientes respondedores, con 0 episodios de incontinencia despois de 12 semanas de tratamento, atopamos un 37.8% no grupo que recibe placebo e un 44.1 % nos que reciben MIRA 50.

No estudo de 12 meses para a avaliación da seguridade a longo prazo, a análise da eficacia é secundaria e non se fai análise estatística. As dúas doses amosan reducións no número de miccións (-1.27 e -1.41) e episodios de incontinencia (-1.01 e -1.24) respecto á situación inicial, así como melloras no volume miccional medio (17.5 e 21.5 ml)¹⁰. Os resultados para a tolterodina son a redución de -1.39 miccións e -1.26 episodios de incontinencia.

4 Datos de seguridade

Na análise combinada, a incidencia global de efectos adversos (EA) foi similar entre os distintos brazos: placebo 47.7%, MIRA 46.0%, tolterodina 46.7%. Os máis comúns, ocorridos en polo menos un 3% dos pacientes tratados con MIRA, son hipertensión, nasofarinxite e infeccións do tracto urinario. A maioría son de intensidade leve ou moderada⁹.

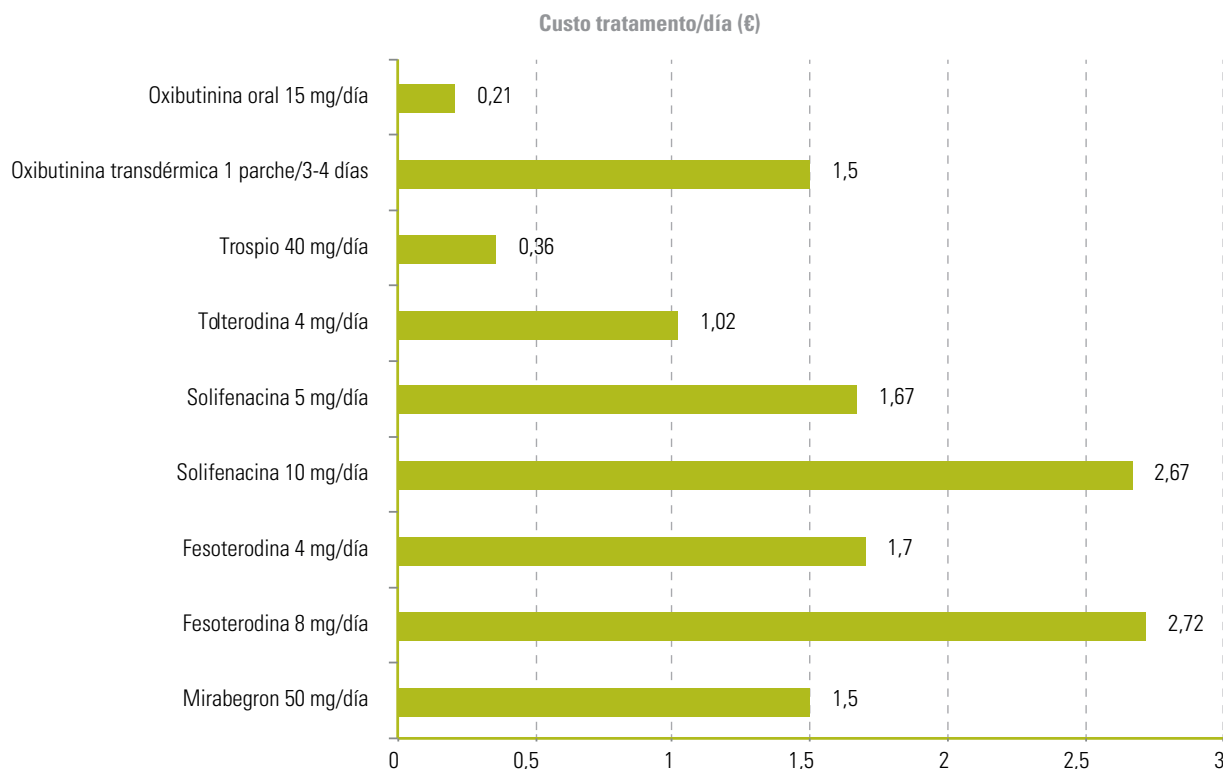
A porcentaxe de pacientes que abandonaron o tratamento debido aos EA tamén foi similar entre grupos: placebo 3.3%, MIRA 3.8% e tolterodina 4.4%.

A seguridade a longo prazo avaliada nun ensaio de 12 meses¹⁰ non controlado con placebo e con tolterodina como control acti-

vo é coherente coa vista nos ensaios a 12 semanas. A incidencia de efectos secundarios é a mesma para os pacientes tratados con MIRA 50, MIRA 100 e tolterodina 4, 59.7%, 61.3% e 62.6% respectivamente. Os máis frecuentes foron hipertensión, infeccións urinarias, sequidade de boca, nasofarinxite, estrinximento e dor de cabeza, con similar incidencia en todos os brazos, agás a sequidade bucal, que foi unhas 3 veces maior coa tolterodina, 8.6% fronte a 2.8% en MIRA 50. Os abandonos por reaccións adversas (6.4%, 5.9%, 6%) e a incidencia de EA severos (5.2%, 6.2%, 5.4%) tamén foron similares entre grupos.

5 Custo do tratamento

A continuación móstrase o custo do tratamento/día de MIRA e os distintos anticolinérxicos indicados no tratamento da síndrome de VH. Utilízanse prezos de setembro de 2014.



6 Avaliación terapéutica

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

Ata o de agora, o tratamento farmacolóxico habitual na síndrome de VH eran os anticolinérxicos; o MIRA presenta un novo mecanismo de acción para corrixir os síntomas desta patoloxía. A dose de 50 mg, única comercializada, demostrou superioridade fronte ao placebo en tratamentos de 12 semanas, ao reducir en -1.75 o número de miccións ao día respecto á situación basal, cunha diferenza fronte ao placebo de -0.55, e tamén o número de episodios de incontinencia, diferenza de -0.40 (-1.49 MIRA 50 e -1.10 placebo). Estas diferenzas considéranse modestas, de escasa relevancia clínica. A maioría dos síntomas relacionados coas variables secundarias tamén mostraron diferenzas estatisticamente significativas.

Se para avaliar a resposta consideramos a taxa de respondedores (pacientes que reducen, polo menos, un 50% os episodios de incontinencia), o MIRA só consegue un 10% de pacientes máis que o placebo.

O ensaio de 12 meses permite concluír que o efecto se mantén a longo prazo, aínda que este estudo non incluíu un brazo placebo, polo que as conclusións obtidas non son robustas, sobre todo se temos en conta que a resposta ao placebo nesta patoloxía é bastante importante.

Dado que a incontinencia non foi un criterio de inclusión nos ensaios, considérase que existe unha deficiencia no deseño, xa que a análise da variable de incontinencia se realiza na poboación ITT e a magnitude do efecto vese diminuída⁵.

O estudo SCORPIO incluía un brazo con tolterodina, pero non se comparou con MIRA, xa que non estaba deseñado para iso. Maman *et al.*¹¹ levaron a cabo unha revisión sistemática para avaliar a eficacia e a seguridade dos medicamentos usados no tratamento da VH, MIRA e anticolinérxicos. A metaanálise mostrou que o MIRA 50 mg foi tan eficaz como os anticolinérxicos na redución da frecuencia de miccións e episodios de incontinencia, agás a solifenacina 10 mg, que resultou máis eficaz en ambas as variables.

Nos ensaios clínicos amosou unha incidencia de reaccións adversas e abandonos por esta causa similar ao placebo. A sequidade de boca tamén é a mesma, pero menos frecuente que con tolterodina.

En resumo, o MIRA representa unha nova alternativa no tratamento da síndrome de VH cun mecanismo de acción distinto, pero a súa eficacia clínica é modesta e en liña coa dos anticolinérxicos. O perfil de seguridade si que é distinto ao destes, e produce menos sequidade de boca. Polo tanto, o MIRA débese reservar para pacientes intolerantes a antimuscarínicos ou que non obteñan o efecto esperado.

Clasificación

NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL: O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA: A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA: O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA: O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade para a cal está indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE: A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente que non permite establecer conclusións 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

Tel.: 881 540 289 / 881 540 288 / 881 540 286. Fax: 881 541 804. E-mail: infomega@sergas.es

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento; polo tanto, é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan

Os autores asinantes cumpren os requisitos de autoría e declaran ausencia de conflito de intereses na elaboración deste 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 o 4 de agosto de 2014]; [76 p.]. Dispoñible en: http://www.ics.org/Publications/ICI_4/files-book/Comite-4.pdf.
2. DuBeau CE. Treatment and prevention of urinary incontinence in women [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2014. [acceso o 5 de agosto de 2014]. Dispoñible 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 de medicamentos da AEMPS. Dispoñible 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. Dispoñible 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, Desroziers 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.