

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-349/V1/02042025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de vibegrón (Obgemsa®) para el síndrome de vejiga hiperactiva

Fecha de publicación: 02 de abril de 2025

Índice

Introducción	1
Obgemsa® (Vibegrón) ^{13,14}	3
Farmacología	3
Eficacia	3
Estudio RVT-901-3003 ¹⁵	3
Estudio RVT-901-3004 ¹⁶	6
Seguridad	7
Discusión	9
Conclusión	12
Grupo de expertos	14
Anexo	15
Referencias	19

Introducción

El síndrome de vejiga hiperactiva (SVH) se caracteriza por urgencia urinaria, con o sin incontinencia, y generalmente con aumento de la frecuencia urinaria y nocturia, si no hay infección comprobada u otra patología obvia¹. Estos síntomas son sugestivos de hiperactividad del músculo detrusor, aunque puede originarse por otras disfunciones^{2,3} por lo que abarca un perfil amplio de pacientes. Este síndrome puede ser “húmedo” o “seco” dependiendo de si asocia o no incontinencia de urgencia.

Se han planteado diversas teorías para explicar la fisiopatología de este síndrome, principalmente centradas en desequilibrios en las vías neuronales inhibitorias y excitadoras de la vejiga y la uretra o por cambios en la sensibilidad de los receptores musculares vesicales⁴. Además, algunos estudios sugieren que la disminución de los estrógenos y los cambios en la función neuromuscular con el envejecimiento podrían contribuir al desarrollo de los síntomas en mujeres (6), mientras que en los hombres se ha relacionado con la hiperplasia benigna de próstata⁵.

No obstante, en muchos casos no se identifica una causa, por lo que la presencia de una clínica crónica compatible, en ausencia de infecciones urinarias u otras patologías identificables, permiten el diagnóstico de este síndrome sin necesidad de estudios urodinámicos, clasificándose en numerosas ocasiones como un trastorno idiopático⁴⁻⁶.

El amplio perfil de pacientes y las dificultades para establecer criterios objetivos en su diagnóstico dificulta establecer una prevalencia adecuada, aunque se estimó una prevalencia total en torno a un 16,6% a nivel europeo en 2023 ⁷ y en población española mayor de 40 años se estimó en 21,5% en 2005 ⁸. Esto supone una alta prevalencia en la población de nuestro medio, siendo más frecuente en mujeres que en hombres, aumentando significativamente con la edad, con una repercusión significativa a nivel físico, emocional y social ⁹.

Las guías europeas de urología incluyen esta patología tanto en las guías de síntomas no neurogénicos del tracto inferior femenino ⁴ como en las guías de síntomas no neurogénicos del tracto inferior masculino ⁵, con un enfoque mayoritariamente común, aunque con ligeras diferencias en el manejo, como ocurre con las guías norteamericanas⁶.

El abordaje inicial del SVH suele centrarse en estrategias conservadoras, comenzando por la modificación del estilo de vida que incluye la reducción de la ingesta de líquidos, especialmente en las horas previas al sueño, evitar o reducir el consumo de cafeína y alcohol, el control del peso, la práctica de actividad física moderada, el tratamiento del estreñimiento y el abandono del hábito tabáquico. El entrenamiento vesical, diseñado para aumentar gradualmente el intervalo entre micciones y mejorar la capacidad de almacenamiento de la vejiga, es una intervención segura tanto en hombres como en mujeres, en las que suele complementarse con ejercicios de fortalecimiento del suelo pélvico. Estas medidas pueden lograr una mejoría sintomática en algunos casos, pero su eficacia es insuficiente en la mayoría de los casos. En estas situaciones, si el tratamiento farmacológico no está disponible, no es suficiente o se prefiere evitar por sus potenciales efectos adversos, existe la opción de usar dispositivos para la contención urinaria como pueden ser pañales absorbentes, catéteres urinarios, dispositivos de recogida externa o dispositivos intravaginales.

Si las medidas conservadoras no son suficientes para controlar los síntomas, se considera el tratamiento farmacológico como siguiente paso, aunque atendiendo a la severidad del cuadro y las preferencias del paciente, se puede empezar directamente a este nivel. Las guías recomiendan como primera elección los antagonistas de receptores muscarínicos, como el hidrocloreuro de oxibutinina, la solifenacina o la tolterodina. Se trata de medicamentos con eficacia modesta en el control de síntomas de SVH, su uso se encuentra limitado por sus eventos adversos entre los que destacan la sequedad bucal, el estreñimiento, el riesgo de deterioro cognitivo en ancianos y de retención urinaria en varones con síntomas obstructivos; lo que marca una tendencia descendente en su uso, con organizaciones y autores abogando por el uso de alternativas en pacientes de riesgo ¹⁰⁻¹².

Los agonistas de receptores Beta-3 adrenérgicos (B3) como el mirabegrón, son una alternativa eficaz a los anticolinérgicos para los síntomas de urgencia, el aumento de la frecuencia de micción y/o la incontinencia urinaria de urgencia. En el grupo específico de las mujeres, los B3 se deberían ofrecer como una alternativa a los anticolinérgicos a las pacientes que no responden al tratamiento conservador. Estos medicamentos han demostrado ser comparables a los antimuscarínicos en términos de reducción de la urgencia y la frecuencia urinaria, pero presentan un perfil de seguridad diferente. Si bien no presentan los efectos secundarios anticolinérgicos de los antimuscarínicos, mirabegrón se ha asociado con eventos adversos cardiovasculares relevantes como hipertensión o taquicardia, además de otros eventos adversos frecuentes como la aparición de nasofaringitis o infecciones del tracto urinario.

Como alternativa para los pacientes que no desean tratamiento farmacológico, no obtienen alivio suficiente con el mismo (pacientes refractarios), con contraindicación o efectos secundarios severos a los fármacos las guías europeas y americanas sugieren terapias mínimamente invasivas, previas a la cirugía, entre las que destacan la estimulación del nervio tibial posterior (PTNS), la toxina botulínica tipo A en el detrusor o la neuromodulación sacra, las cuales han demostrado eficacia en el manejo de la urgencia y la frecuencia urinaria en pacientes con SVH refractario.

Las inyecciones de toxina botulínica tipo A (Botox) en el músculo detrusor son una opción terapéutica eficaz. Este tratamiento reduce la actividad espasmódica del detrusor, aumentando la capacidad de almacenamiento de la vejiga y aliviando los síntomas de urgencia y frecuencia. Sin embargo, su uso requiere un diagnóstico y seguimiento cuidadoso, ya que existe un riesgo de retención e infección urinaria y su efecto es transitorio.

Es fundamental destacar que, en el manejo de esta patología, la elección del tratamiento debe ser resultado de un consenso con el paciente, considerando sus necesidades, preferencias y contexto individual. El tratamiento debe iniciarse con medidas conservadoras y terapias conductuales.

Obgemsa® (Vibegrón)^{13,14}

Vibegrón está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes adultos con SVH.

Se presenta en comprimido recubierto con película (comprimido). Este es ovalado recubierto con película, de color verde claro, con la inscripción V75 en una cara y liso en la otra. Mide aproximadamente 9 mm (largo) x 4 mm (ancho) x 3 mm (alto).

La dosis recomendada es de 75 mg una vez al día.

La administración se realiza de forma oral, con o sin alimentos. Se debe tragar con un vaso de agua. También puede triturarse, mezclarse con una cucharada (aproximadamente 15 ml) de alimento blando (por ejemplo, puré de manzana) y tomarse inmediatamente con un vaso de agua.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de vibegrón en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Farmacología

Vibegrón es un agonista selectivo y potente del receptor adrenérgico beta-3 humano sobre β_1 -AR y β_2 -AR. La activación del receptor adrenérgico beta-3 localizado en el músculo detrusor de la vejiga aumenta la capacidad vesical al relajar el músculo liso detrusor durante el llenado de la vejiga.

No precisa de ajuste de dosis según la función renal en aquellos que presenten insuficiencia renal leve, moderada o grave, pero no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal (filtrado glomerular < 15 ml/min con o sin hemodiálisis) por lo que no se recomienda en estos pacientes.

Tampoco precisa de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh A y B), pero no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) por lo que no se recomienda en estos pacientes.

No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 18 años de edad.

Eficacia

Los datos de eficacia y seguridad de vibegrón en el tratamiento del SVH provienen principalmente del estudio pivotal fase 3, de 12 semanas (estudio RVT-901-3003), aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo y tolterodina. Este estudio se continúa en el estudio de extensión de 40 semanas adicionales (estudio RVT-901-3004) aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con tolterodina, donde el grupo placebo del estudio 3003 se reasignó aleatoriamente a vibegrón o tolterodina, aunque su objetivo iba dirigido principalmente a ver la seguridad del medicamento a largo plazo.

Estudio RVT-901-3003¹⁵

El estudio 3003 fue un ensayo clínico pivotal de fase 3, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo y tolterodina, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de vibegrón 75 mg una vez al día en comparación con placebo y tolterodina 4 mg de liberación prolongada (ER extended-release por sus siglas en inglés) en pacientes adultos con SVH incluyendo tanto aquellos con incontinencia de urgencia como aquellos sin incontinencia de urgencia. El

diseño del estudio incluyó una visita inicial de selección seguida de un período de lavado de hasta 5 semanas previo al inicio del tratamiento. Durante este tiempo, los pacientes discontinuaron tratamientos previos para el SVH. Todos los pacientes pasaron a un período de observación de 2 semanas en el que se administró placebo en un diseño de ciego simple, donde los pacientes desconocían la naturaleza del tratamiento. Posteriormente, se realizó una visita basal para la aleatorización de los pacientes en tres grupos de tratamiento (vibegrón, placebo y tolterodina) en un diseño de doble ciego, con una duración de tratamiento de 12 semanas, seguida de un seguimiento de seguridad de 4 semanas.

El primer paciente se inscribió en el estudio el 26 de marzo de 2018. El último paciente finalizó el estudio el 4 de febrero de 2019.

Criterios de inclusión

Los pacientes debían cumplir con criterios diagnósticos para SVH húmedo o seco. Hasta un 25% de los pacientes podía tener SVH seco. Para el SVH húmedo, los criterios incluían un promedio de ≥ 8 micciones por 24 horas, ≥ 1 episodio de incontinencia urinaria de urgencia (UUI) por 24 horas, y que el número de episodios de UUI fuera mayor al de incontinencia de esfuerzo registrados. Para el SVH seco, los pacientes debían notificar ≥ 8 micciones por 24 horas, < 1 episodio de UUI por 24 horas y ≥ 3 episodios de urgencia por 24 horas, cumpliendo además el mismo criterio respecto a la incontinencia de esfuerzo que el SVH húmedo.

Criterios de exclusión

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Historial de volumen de orina en 24 horas superior a 3,000 mL en los últimos 6 meses, o una medición en el Diario de Volumen de Orina superior a 3,000 mL durante el período de observación.
- Patología del tracto urinario inferior que pudiera ser responsable de urgencia, frecuencia, o incontinencia.
- Historial de cirugía para corregir la incontinencia urinaria de esfuerzo, prolapso de órganos pélvicos, o tratamientos para hiperplasia prostática benigna (HPB) en los 6 meses previos al cribado.
- Historial o evidencia actual de prolapso de órganos pélvicos de grado 2 o superior (prolapso extendiéndose más allá del anillo himeneal).
- Uso actual de un pesario para el tratamiento del prolapso de órganos pélvicos.
- Historial conocido de volumen residual posmiccional elevado, definido como superior a 150 mL.
- Entrenamiento vesical o electroestimulación realizados en los 28 días previos al cribado, o planeado iniciar cualquiera de estos durante el estudio.
- Infección activa o recurrente (> 3 episodios por año) del tracto urinario, según síntomas clínicos o criterios de laboratorio.
- Necesidad de un catéter permanente o cateterización intermitente.
- Recepción de una inyección intradetrusora de toxina botulínica en los 9 meses previos al cribado.

Objetivos

El objetivo principal del estudio era evaluar la eficacia de vibegrón comparada con placebo en pacientes con síntomas de SVH con una hipótesis de superioridad sobre placebo en las dos variables co-primarias:

- Cambio desde la visita basal hasta la Semana 12 en el número promedio de micciones por 24 horas en todos los pacientes con SVH; y

- Cambio desde el inicio hasta la Semana 12 en el número promedio de episodios de UUI por 24 horas en pacientes con SVH húmedo.

Como variables secundarias se incluyeron de forma jerárquica:

- Cambio desde la visita basal hasta la Semana 12 en el número promedio de episodios de urgencia (necesidad inmediata de orinar) en 24 horas en todos los pacientes con SVH.
- Porcentaje de pacientes con SVH húmedo con al menos una reducción del 75% en episodios de incontinencia urinaria de urgencia (IUU)/24 horas en la Semana 12.
- Porcentaje de pacientes con SVH con una reducción del 100% en episodios de IUU/24 horas en la Semana 12.
- Porcentaje de todos los pacientes con SVH con al menos una reducción del 50% en episodios de urgencia (necesidad inmediata de orinar) por 24 horas en la Semana 12.
- Cambios desde la visita basal a la Semana 12 en el número promedio de episodios de incontinencia total en 24 horas en pacientes con SVH húmedo.
- Cambios desde la visita basal a la Semana 12 en la puntuación de la "Coping Score from the Overactive Bladder Questionnaire Long Form (OAB-q LF, 1-week recall)" en todos los pacientes con SVH.
- Cambios desde la visita basal a la Semana 12 en el volumen promedio expulsado por micción en todos los pacientes con SVH.

El análisis estadístico principal fue el análisis estadístico conjunto (FAS por sus siglas en inglés) y se basó en un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) ajustado por valores basales y co-variables predefinidas. Se utilizó la población por intención de tratar (ITT) como principal conjunto de análisis.

Resultados

Se seleccionaron 3.149 pacientes, de los cuales 1.836 ingresaron en la fase de observación con placebo y 1.518 fueron finalmente aleatorizados. Los pacientes se distribuyeron en tres grupos: 540 recibieron placebo, de los cuales 486 (90%) completaron las 12 semanas de tratamiento; 547 recibieron vibegrón 75 mg, con 502 pacientes (91.8%) completando el estudio; y 431 recibieron tolterodina 4 mg ER, de los cuales 385 (89.3%) completaron el tratamiento.

Las razones principales para la discontinuación incluyeron la retirada del consentimiento (21 en placebo, 14 en vibegrón y 13 en tolterodina), pérdida de seguimiento (14, 15 y 10, respectivamente) y eventos adversos (6, 8 y 13, respectivamente). Las características demográficas fueron similares entre los grupos, con una edad media de aproximadamente 60 años y un porcentaje de varones del 15% aproximadamente en cada grupo.

El objetivo del estudio fue la comparación de cada tratamiento (vibegrón o tolterodina) con placebo, por lo que los análisis estadísticos pre-especificados comparativos entre vibegrón y tolterodina no estaban previstos. Así que, toda evaluación entre estos dos grupos de tratamientos es solamente descriptiva.

En el análisis de las variables co-primarias, el grupo tratado con vibegrón partía de una media de 11,31 micciones diarias basales y se observó la media de cambio desde el inicio evaluado por mínimos cuadrados en la frecuencia miccional, una reducción de éstas en la semana 12, de 1,8 micciones por día (IC 95%: -2,1 a -1,5). El grupo de tolterodina partía de una media de 11,48 micciones diarias y se vio una reducción de 1,6 micciones por día (IC 95%: -1,9 a -1,3). Ambos fueron comparados con placebo que partía de una media de 11,75 micciones diarias y se redujo en 1,3 micciones por día (IC 95%: -1,6 a -1,0). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente al grupo placebo ($p < 0,001$) para el brazo de vibegrón, mientras que para el brazo de tolterodina el valor de p fue de 0,0988.

En cuanto al número de episodios diarios de IUU en la semana 12, el grupo de vibegrón partía de una media de 3,43 episodios diarios y se observó una reducción media de 2,0 episodios por día (IC 95%: -2,3 a -1,8), mientras que el grupo

de tolterodina partía de 3,42 episodios diarios y registró una reducción de 1,8 episodios por día (IC 95%: -2,1 a -1,5); y el grupo placebo partía de 3,49 y se observó una reducción de 1,4 episodios por día (IC 95%: -1,7 a -1,2). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente al grupo placebo ($p < 0,0001$) para el brazo de vibegrón. Para el brazo de tolterodina el valor de p fue de 0,0123.

En las variables secundarias, vibegrón mostró mejoras notables y clínicamente relevantes. En la frecuencia de episodios de urgencia diarios en la semana 12, se observó una reducción promedio desde el basal significativamente mayor en el grupo de vibegrón, con una diferencia frente a placebo de -0,7 episodios por día (IC 95%: -1,1, -0,2, $p = 0,0020$). Para tolterodina, la diferencia frente a placebo fue de -0,4 (IC 95%: -0,9, 0,0, $p = 0,0648$).

Asimismo, el volumen promedio expulsado por micción incrementó significativamente en el grupo de vibegrón, con una diferencia media frente a placebo de +6,9 mL ($p = 0,007$). En la puntuación de la subescala "Coping" del cuestionario validado OAB-q LF, los pacientes tratados con vibegrón registraron una mejora media de +7,2 puntos respecto a placebo ($p < 0,001$).

En el análisis de respondedores, un 43,2% de los participantes tratados con vibegrón lograron una reducción del 50% o más en los episodios diarios de urgencia en la semana 12, frente al 38,3% en el grupo placebo ($p < 0,0235$). Un 52,4% de los pacientes con SVH húmeda tratados con vibegrón lograron una reducción del 75% o más en los episodios diarios de IUU, en la semana 12, frente al 36,8% en el grupo placebo ($p < 0,0001$). Las proporciones de pacientes con una reducción del 75% o más ya eran significativamente mayores con el grupo de vibegrón frente al grupo de placebo en el punto final exploratorio de la semana 2 y en todos los puntos temporales posteriores. Asimismo, un 28,8% de los pacientes tratados con vibegrón alcanzaron una reducción del 100% en los episodios de IUU, comparado con un 22,5% en el grupo placebo ($p = 0,036$).

Por su parte, de al menos un 50% en los episodios diarios de urgencia en la semana 12, tratados con tolterodina, no fueron estadísticamente significativos en comparación con placebo. Un 47,6% de los pacientes tratados con tolterodina lograron una reducción del 75% o más en los episodios de IUU ($p = 0,012$ frente a placebo), mientras que un 26,6% alcanzaron una reducción del 100%, aunque sin lograr diferencias estadísticamente significativas frente a placebo ($p = 0,5447$).

En los análisis por subgrupos preestablecidos, no se demostró que factores como edad, raza, género o características de la enfermedad pudieran afectar a la eficacia de vibegrón 75mg.

Estudio RVT-901-3004¹⁶

Se trata de un estudio de fase 3 de extensión, de 40 semanas de duración, internacional diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo de vibegrón 75 mg en comparación con tolterodina 4 mg ER en pacientes adultos con SVH incluyendo tanto aquellos con incontinencia de urgencia como aquellos sin incontinencia de urgencia. La población elegible consistió en hasta 500 pacientes que completaron las 12 semanas de tratamiento del Estudio 3003, sin eventos adversos graves relacionados con el tratamiento y con cumplimiento adecuado del protocolo. Como criterio de exclusión, se descartaron aquellos pacientes cuya situación clínica había cambiado de manera que, a juicio del investigador, pudiera confundir los resultados, alterar su capacidad para completar los procedimientos del estudio o representar un riesgo significativo al continuar con el tratamiento o aquellos participantes en los que, a criterio clínico, participar no fuese su mejor opción.

Los pacientes que recibieron vibegrón o tolterodina ER durante el estudio 3003 mantuvieron el mismo tratamiento en el estudio 3004. Sin embargo, aquellos asignados previamente al grupo placebo fueron re-aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento activo (vibegrón o tolterodina ER). Tras el periodo de 40 semanas de tratamiento activo, los pacientes participaron en un seguimiento de seguridad adicional de 4 semanas.

La variable principal del estudio fue la seguridad, evaluada a través de la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs por sus siglas en inglés). Las variables secundarias incluyeron medidas de eficacia para evaluar los efectos a largo plazo, como:

- Cambios desde visita basal a la Semana 52 en número de micciones diarias en todos los pacientes con SVH.
- Cambios desde visita basal a la Semana 52 en número de episodios de IUU diarios en todos los pacientes con SVH húmedo.
- Cambios desde visita basal a la Semana 52 en número de episodios de urgencia diarios en todos los pacientes con SVH.
- Cambios desde visita basal a la Semana 52 en la media de episodios de episodios de incontinencia totales diarias en pacientes con SVH húmedo.

Resultados

Un total de 274 pacientes fueron asignados al grupo de vibegrón 75 mg y 232 al grupo de tolterodina 4 mg ER, de los cuales completaron el seguimiento 235 (86%) y 195 (84%) pacientes, respectivamente. Las principales razones de discontinuación incluyeron eventos adversos (4 en vibegrón y 8 en tolterodina), pérdida de seguimiento (10 en vibegrón y 9 en tolterodina) y retirada voluntaria del consentimiento (8 en vibegrón y 7 en tolterodina). La mayoría de los eventos adversos que llevaron a la discontinuación fueron de carácter leve a moderado, destacándose infecciones del tracto urinario y cefaleas como los más reportados. La población del estudio fue reclutada de un total de 109 localizaciones, todas ellas localizadas en Estados Unidos. Las características demográficas se consideran representativas de la población diana, con una edad media de 61 años y un porcentaje de varones cercano al 22%. Ambos grupos mostraron características demográficas y clínicas similares. Las características basales de la enfermedad, incluyendo la frecuencia de micciones, episodios de IUU y episodios de urgencia, así como el historial de tratamientos previos para el SVH, también fueron comparables entre los grupos. Además, los perfiles de comorbilidades no presentaron diferencias relevantes entre las cohortes.

El análisis de eficacia se planteó como una evaluación secundaria, ya que el objetivo principal del estudio 3004 era la seguridad a largo plazo. No se realizaron análisis estadísticos formales para comparar los dos brazos activos (vibegrón y tolterodina), por lo que cualquier comparación entre éstos debe considerarse descriptiva.

La autorización de este medicamento esta soportada por un solo estudio pivotal de fase 3. No obstante, considerando la duración de 12 semanas del estudio, los resultados estadísticamente significativos obtenidos a favor de vibegrón 75 mg, así como el mecanismo de acción bien conocido, se acepta un solo ensayo pivotal.

Los datos de eficacia a largo plazo son limitados. Los datos disponibles son solamente descriptivos y se midieron como variables secundarias. A pesar de que los resultados obtenidos en la semana 52 no sugirieron una pérdida de eficacia, estos datos no permiten concluir de manera firme que se mantenga el efecto de vibegrón.

Seguridad

El perfil de seguridad de vibegrón se basa en los datos recopilados en cinco estudios clínicos fases 2 y 3 ya finalizados: estudios 3003, 3004, 301, 302 y 008. Principalmente, la evaluación de la seguridad se basó en dos estudios pivotaes de fase 3: el estudio pivotal 3003, de 12 semanas de duración, y su extensión a largo plazo, el estudio 3004, que incluyó un seguimiento de 40 semanas adicionales usando la dosis de 75 mg (dosis autorizada). Además, los otros tres estudios (301, 302 y 008) se han considerado de soporte ya que se usaron diferentes dosis de vibegrón. En total, la base de datos de seguridad clínica incluye 2.625 pacientes, de los cuales 651 recibieron al menos una dosis de vibegrón de 75 mg, y 131 estuvieron expuestos al medicamento durante 52 semanas o más.

Los datos de seguridad a corto plazo se extrapolan principalmente del estudio 3003 y a largo plazo del estudio 3004. La población incluida en estos estudios se considera representativa de la población diana en características demográficas. La dosis de 75 mg, seleccionada con base en estudios previos de búsqueda de dosis, mostró un buen equilibrio entre eficacia y seguridad. Además, se incluyeron datos de exposiciones breves a dosis superiores (hasta 100 mg) que no revelaron señales de seguridad relevantes.

Las tasas de abandono debido a eventos adversos (EAs) fueron bajas en todos los grupos de tratamiento:

- En el estudio 3003, las tasas de discontinuación por EAs fueron del 1,1% en el grupo placebo, 1,7% en el grupo de vibegrón 75 mg y 3,3% en el grupo de tolterodina.
- En el estudio 3004, las discontinuaciones por EAs fueron de 1,6% en los pacientes que recibieron vibegrón durante 56 semanas, de 1,1% en los pacientes que pasaron de placebo a vibegrón (en total 1,5% de los pacientes con vibegrón), de 2,8% en los pacientes que recibieron tolterodina durante las 56 semanas y de 1,1% en los que pasaron de placebo a tolterodina (en total 3,4% de los pacientes con tolterodina).

Los EAs comunes asociados al uso de vibegrón ($\geq 4\%$) fueron infecciones del tracto urinario (ITU) y cefalea en el estudio 3003 y cefalea, hipertensión, ITU, nasofaringitis y diarrea en el estudio 3004. El EA más asociado a discontinuación fue la cefalea (0,6%) y el resto de EAs que ocasionaron discontinuación únicamente se reportaron en un paciente. La mayoría de los EAs fueron considerados leves o moderados.

En los estudios 3003 y 3004, el cambio en el volumen residual post-miccional fue bajo y similar entre grupos. En el estudio 3003, aumentos del volumen residual se reportaron en 2 (0,4%) pacientes con placebo, 4 (0,7%) pacientes con vibegrón y 6 (1,4%) pacientes con tolterodina. Mientras que en el estudio 3004 se observaron en 7 (2,6%) pacientes con vibegrón y 3 (1,3%) pacientes con tolterodina. No se pueden extraer conclusiones de este efecto en población con hiperplasia benigna de próstata debido al reducido número de pacientes. Aunque ninguno de los pacientes de los estudios 3003 y 3004 se encontraban usando antimuscarínicos por protocolo, en el estudio 008 sí se reportó una mayor incidencia de retención urinaria en pacientes que combinaban vibegrón 100 mg con tolterodina 4 mg, y se ha reflejado como advertencia en ficha técnica.

Dado que la hipertensión arterial es un riesgo identificado de mirabegrón, otro agonista β -3 adrenérgico, se realizó una evaluación detallada del efecto de vibegrón sobre los signos vitales, incluida la presión arterial y la frecuencia cardíaca, que no mostró efectos clínicamente significativos asociados al tratamiento con vibegrón. En el estudio 1001, que evaluó la presión arterial ambulatoria en pacientes con vejiga hiperactiva, no se observaron cambios estadísticamente significativos ni clínicamente relevantes del efecto de vibegrón 75 mg en los parámetros cardiovasculares (presión arterial sistólica y diastólica o frecuencia cardíaca) en comparación con placebo. Estos resultados se confirmaron en los estudios pivotaes, donde las variaciones de presión arterial y frecuencia cardíaca fueron similares entre vibegrón, tolterodina y placebo. Además, un estudio específico sobre el intervalo QT (estudio 012) demostró que vibegrón, incluso en dosis supratrapéuticas (200 y 400 mg), no provoca prolongaciones clínicamente relevantes del intervalo QT corregido según la fórmula Fridericia (QTcF), aunque no se realizaron electrocardiogramas (ECG) seriados en los estudios pivotaes.

Entre los EAs de interés clínico predefinidos (AECIs por sus siglas en inglés) se incluyeron eventos cardiovasculares mayores (MACCE por sus siglas en inglés), hipertensión, hipotensión ortostática, infecciones urinarias y elevaciones de alanina transferasa (ALT) y aspartato transferasa (AST). De estos AECIs, las infecciones urinarias, incluida la cistitis, se incluyeron como reacciones adversas en ficha técnica, debido a una frecuencia similar a la observada con tolterodina y su base farmacológica.

En el estudio 3003, la incidencia de eventos adversos graves (EAGs) fue baja y similar entre los distintos grupos de tratamiento. La frecuencia de EAGs fue del 1,1% con placebo; 1,5% con vibegrón y 2,3% con tolterodina. Los EAGs reportados fueron casos individuales y no se identificaron patrones o agrupaciones en los mismos. En 2 pacientes

tratados con vibegrón, los investigadores consideraron inicialmente que los EAGs (neumonía y dolor torácico no cardíaco) estaban relacionados con el tratamiento, pero la evaluación posterior los descartó debido a factores de riesgo de neumonía como la edad avanzada y enfermedad de reflujo gastroesofágico tratado con un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol); y en el caso del dolor torácico ya existían reportes de dolor previamente en brazo, tórax y espalda, además de que existían cambios degenerativos en las pruebas de imagen del tórax y el estudio cardiovascular fue negativo.

En el estudio 3004, los EAGs se reportaron en el 3,3% de los pacientes tratados con vibegrón frente al 4,3% tratado con tolterodina. En 3 pacientes, los EAGs fueron evaluados como relacionados con el tratamiento por los investigadores, incluyendo un caso de EAG de colitis microscópica en una mujer recibiendo vibegrón, pero finalmente el patrocinador lo atribuyó a la interacción con medicamentos concomitantes (sertralina, ranitidina e ibuprofeno).

Durante el desarrollo clínico, se registraron tres muertes, dos de las cuales en pacientes que se encontraban tomando vibegrón, aunque en todos los casos se notificaron como muertes no relacionadas con el tratamiento por el investigador.

Sobre la seguridad en poblaciones especiales, los análisis mostraron que la incidencia de EAs fue mayor en pacientes ≥ 65 y ≥ 75 años, el perfil de EAs fue generalmente similar entre ambos grupos aunque hubo pequeñas diferencias en cuanto a la incidencia. En pacientes con hipertensión preexistente, los eventos relacionados con hipertensión fueron más frecuentes, pero sin diferencias relevantes entre grupos de tratamiento. No se observaron diferencias significativas en el perfil de seguridad en subgrupos con bajo peso corporal, aclaramiento renal reducido, insuficiencia renal leve o moderada, sexo, diabetes mellitus o índice de masa corporal. En pacientes con insuficiencia renal grave, los datos son insuficientes para sacar conclusiones (1 paciente en el estudio 3003), por lo que no se recomienda el uso de vibegrón en estos pacientes.

Discusión

Vibegrón es un agonista selectivo y potente del receptor $\beta 3$ -adrenérgico autorizado para el tratamiento del SVH. La evidencia disponible se basa principalmente en los estudios: pivotal 3003 y de extensión 3004.

El estudio 3003 demostró que vibegrón 75 mg reduce significativamente el número de micciones diarias ($-0,5$ (95% IC $-0,8; -0,2$; $p < 0.001$)) y los episodios de IUU frente a placebo ($-0,6$ (95% CI $-0,9; -0,3$; $p < 0.0001$)), si bien la magnitud de estos descensos resultó modesta en comparación con placebo. Estas mejoras se observaron también en variables secundarias, como los episodios de urgencia y el volumen promedio por micción, y se acompañaron de un aumento en la calidad de vida percibida por los pacientes, según el cuestionario OAB-q LF. En este estudio se evaluó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de vibegrón, durante 12 semanas a dosis de 75 mg una vez al día en pacientes con SVH en un ensayo internacional, fase III, controlado con placebo y control activo. Los pacientes adultos con SVH con 8,0 o más micciones por día fueron aleatorizados 5:5:4, tratados con 75 mg de vibegrón, placebo o 4 mg de tolterodina de liberación prolongada.

Los objetivos principales de eficacia se centraron en la reducción de la frecuencia de micciones y episodios de incontinencia urinaria de urgencia, ambos considerados clínicamente relevantes para el tratamiento propuesto. Además, se incorporó un cuestionario de calidad de vida, lo que se alinea con las recomendaciones de las guías al tener en cuenta la percepción del paciente.

En conclusión, para los criterios de valoración, primarios y secundarios clave, los resultados numéricos fueron similares para vibegrón y tolterodina.

En el estudio 3004, diseñado principalmente para evaluar la seguridad a largo plazo, se observó que los beneficios clínicos de vibegrón se mantuvieron durante 52 semanas. No obstante, la ausencia de un grupo control en esta fase limita la capacidad de atribuir los efectos observados exclusivamente al medicamento, dejando abierta la posibilidad de influencias adicionales, como el efecto placebo o la variabilidad natural de los síntomas.

Atendiendo al diseño de los estudios 3003 y 3004, los criterios de inclusión y exclusión se consideraron adecuados, seleccionando a la población candidata a recibir el medicamento. El estudio 3003 presentó unos criterios de inclusión adecuados, que reflejaron bien la población objetivo, con un tamaño muestral considerable. La aleatorización y estratificación por sexo y tipo de SVH (húmedo o seco) fueron apropiadas, lo que respalda la validez interna de los resultados. Aunque la proporción de hombres se limitó al 15% y de pacientes con SVH seco al 25%, esto no se considera una limitación significativa, sino una representación realista del perfil predominante de los pacientes que podrían beneficiarse de este tratamiento en la práctica clínica. Además, no se observaron diferencias en eficacia o seguridad según el género en los análisis reportados.

Ambos estudios incluyeron pacientes con un rango amplio de severidad y sin restricciones estrictas basadas en tratamientos previos. Sin embargo, existe una baja representación de pacientes con tratamientos farmacológicos previos (14.6% con anticolinérgicos y 5.5% con β 3-agonistas), esto puede sobrerrepresentar a la población de pacientes reales que según las guías podría ser subsidiaria de recibir vibegrón después de no haber respondido adecuadamente a tratamientos conservadores o farmacológicos previos. Aun así, no se identificaron diferencias significativas en eficacia o seguridad entre los pacientes que habían recibido tratamiento previo con anticolinérgicos o agonistas β -3 y aquellos que no. Esto sugiere que vibegrón puede ser eficaz en pacientes tanto naïve como en aquellos con experiencia en tratamientos previos para el SVH.

Además, la exclusión de pacientes que utilizaban medidas conservadoras (como el entrenamiento vesical o la electroestimulación) si se habían realizado en los 28 días previos a la visita de selección o si se planeaba su implementación durante el estudio, genera una discrepancia con la práctica clínica habitual. Donde estas intervenciones son comúnmente el primer escalón en el manejo del SVH, y los medicamentos se reservan para pacientes no respondedores. Esto podría limitar la aplicabilidad de los resultados a pacientes que ya han agotado estas estrategias iniciales. A su vez, no se incluyeron ni analizaron otras intervenciones conservadoras recomendadas por las guías clínicas, como la reducción de líquidos antes de dormir, el control del peso, la actividad física moderada o el cese del hábito tabáquico. Esto podría considerarse una limitación al interpretar la transferencia de los resultados del estudio a la práctica clínica real.

Respecto a la dosis de 75 mg de vibegrón fue seleccionada en base a estudios de Fase 2 y modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos, los cuales indicaron un balance favorable entre eficacia y seguridad. Aunque en estudios previos se evaluaron dosis de hasta 100 mg, no se identificaron problemas relevantes de seguridad en estas dosis más altas.

El perfil de seguridad de vibegrón es aceptable. Los EAs más frecuentes, como infecciones del tracto urinario (5%) y cefalea (4%), fueron en su mayoría leves o moderados y consistentes en los análisis a corto (estudio 3003) y largo plazo (estudio 3004). Además, no se notificaron eventos adversos graves o muertes relacionadas con el medicamento. Se evaluaron los riesgos cardiovasculares durante el desarrollo clínico de vibegrón y no se observaron eventos adversos que sugirieran problemas cardiovasculares.

En resumen, en los estudios realizados, vibegrón ha demostrado ser superior a placebo y las comparaciones con tolterodina, aunque no estaban previstas formalmente, sugieren una eficacia comparable al tiempo que ofrece un perfil de seguridad más favorable.

La eficacia y seguridad de vibegrón se comparó de forma directa con mirabegrón (ambos 50 mg una vez al día) en un ensayo clínico abierto, aleatorizado, prospectivo, de dos grupos, paralelo, de 12 semanas de duración, en mujeres japonesas con síntomas de SVH no tratadas previamente. Respecto a los resultados, no hubo una diferencia de medias significativa entre mirabegrón y vibegrón en cuanto a las puntuaciones medias de los síntomas de vejiga hiperactiva total desde el inicio hasta el final de tratamiento. La diferencia en el porcentaje de pacientes en los grupos de mirabegrón y vibegrón que lograron un cambio mínimo clínicamente importante en este parámetro no fue estadísticamente significativa, pero pareció ser clínicamente importante. La incidencia de EAs relacionados con el tratamiento fue significativamente mayor para el grupo de vibegrón (38,5%) que para el grupo de mirabegrón (19,1%).

En conclusión, estos resultados mostraron que ambos fármacos fueron efectivos en pacientes con SVH del sexo femenino, sin diferencias significativas en cuanto a la eficacia. Hay que resaltar que este ensayo se realizó sobre población japonesa, y únicamente mujeres, por lo que los datos deben extrapolarse con precaución. Existen otros dos ensayos clínicos que comparan ambos medicamentos en población japonesa. Por tanto, aunque no se dispone de comparaciones directas de estudios libres de limitaciones, ambos fármacos parecen ser comparables y bien tolerados. Mirabegrón y vibegrón fueron más eficaces que placebo (frecuencia, incontinencia, urgencia, incontinencia de urgencia y nocturia).

La seguridad de mirabegrón se evaluó en 8.433 pacientes con SVH, de los cuales 5.648 recibieron al menos una dosis de mirabegrón en el programa de desarrollo clínico fase 2/3 y 622 pacientes recibieron mirabegrón al menos durante 1 año (365 días). En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase III de 12 semanas de duración, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con este medicamento, y el 4% abandonó el estudio debido a eventos adversos. La mayoría de los EAs notificados por los pacientes tratados fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de los EAs frecuentes notificados por los pacientes tratados con mirabegrón 50 mg durante los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración fueron taquicardia e infecciones del tracto urinario. La frecuencia de taquicardia fue del 1,2% en los pacientes que recibieron mirabegrón 50 mg. La taquicardia indujo al abandono en el 0,1% de los pacientes tratados con mirabegrón 50 mg. La frecuencia de infecciones del tracto urinario fue del 2,9% en pacientes tratados con mirabegrón 50 mg. Las infecciones del tracto urinario no indujeron la retirada de ninguno de los pacientes tratados con mirabegrón 50 mg. Entre los eventos adversos graves se incluía la fibrilación auricular (0,2%). Los eventos adversos observados durante el estudio con control activo (antimuscarínico) de 1 año de duración (largo plazo) fueron similares en tipo e intensidad a las observadas en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración¹⁷.

Solifenacina se encuentra autorizada para el tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia en pacientes con SVH. El tratamiento con solifenacina se estudió en varios ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados, realizados en hombres y mujeres con vejiga hiperactiva. Tanto las dosis de 5 mg como las de 10 mg de solifenacina produjeron mejorías estadísticamente significativas en los parámetros primarios y secundarios en comparación con placebo. Se evaluaron varios parámetros relacionados con la micción y la incontinencia en cuatro grupos: placebo, solifenacina 5 mg una vez al día, solifenacina 10 mg una vez al día, y tolterodina 2 mg dos veces al día. Para el número de micciones en 24 horas, el grupo placebo tuvo una media basal de 11,9 micciones, con una reducción media desde el inicio de 1,4 micciones (12%). Los grupos tratados con solifenacina 5 mg y 10 mg mostraron reducciones de 2,6 micciones (22%) y 3,0 micciones (25%), respectivamente. El grupo de tolterodina presentó una reducción de 1,9 micciones (16%). Los valores de p fueron significativos para todos los grupos tratados. En cuanto al número de episodios de urgencia en 24 horas, la media basal fue de 6,3 episodios en el grupo placebo, con una reducción media de 2,0 episodios (32%). En los grupos de solifenacina 5 mg y 10 mg, las reducciones fueron de 2,9 episodios (49%) y 3,0 episodios (55%), respectivamente. El grupo de tolterodina tuvo una reducción de 2,0 episodios (33%). Todos los tratamientos mostraron valores de p significativos. Para el número de episodios de incontinencia en 24 horas, el grupo placebo tuvo una media basal de 2,9 episodios, con una reducción media de 1,1 episodios (38%). Los grupos de solifenacina 5 mg y 10 mg tuvieron reducciones de 1,5 episodios (58%) y 1,7 episodios (61%), respectivamente. El grupo de tolterodina mostró una reducción de 1,2 episodios (42%). Los valores de p fueron significativos para solifenacina 5 mg y 10 mg y tolterodina. El número de episodios de nocturia en 24 horas fue de 1,8 en la media basal del grupo placebo, con una reducción media de 0,5 episodios (22%). Los grupos de solifenacina 5 mg y 10 mg mostraron reducciones de 0,6 episodios (30% y 32%, respectivamente). El grupo de tolterodina presentó una reducción de 0,5 episodios (26%). Los valores de p fueron significativos para todos los grupos. El volumen evacuado por micción mostró un aumento medio de 9 ml (5%) en el grupo placebo, mientras que los grupos de solifenacina 5 mg y 10 mg presentaron aumentos de 32 ml (22%) y 42 ml (29%), respectivamente. El grupo de tolterodina tuvo un aumento de 11 ml (8%). Todos los tratamientos mostraron valores de p significativos. Finalmente, el número de compresas utilizadas en 24 horas

disminuyó en 0,8 (27%) en el grupo placebo. En los grupos de solifenacina 5 mg y 10 mg, la disminución fue de 1,0 (36%) y 1,2 (43%), respectivamente. El grupo de tolterodina mostró una disminución de 0,8 (27%). Los valores de p no fueron significativos para tolterodina¹⁸.

Oxibutinina está indicada para el tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria de urgencia y/o del aumento de la frecuencia urinaria tal y como pueden ocurrir en pacientes con vejiga inestable. Los parches transdérmicos de oxibutinina se evaluaron en un total de 881 pacientes, en su mayoría mujeres de edad avanzada, con vejiga hiperactiva en dos estudios principales. En uno de ellos se compararon con placebo en 520 pacientes. En el otro, se compararon con cápsulas de tolterodina en 361 pacientes. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el número de episodios de incontinencia a lo largo de tres o siete días. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio en el número de episodios diarios de incontinencia después de 12 semanas de tratamiento. Oxibutinina demostró ser más eficaz que placebo. Después de 12 semanas, el número promedio de episodios de incontinencia por semana había disminuido en un valor de 19 (alrededor de tres por día) con los parches de oxibutinina, en comparación con una disminución de 15 episodios con placebo. Además, los parches fueron tan efectivos como tolterodina, y ambos tratamientos disminuyeron el número de episodios en aproximadamente tres por día. Oxibutinina hidrocloreto, se encuentra autorizada para esa misma indicación en formato comprimidos.

Un metaanálisis²¹ realizó comparaciones indirectas con varias alternativas actualmente disponibles en nuestro medio. En este análisis se observa que vibegrón 75 mg es más eficaz en la reducción de episodios de incontinencia (-2,2 episodios/día; IC 95%: -2,9 a -1,5) que mirabegrón 50 mg (-1,3 episodios/día; IC 95%: -1,9 a -0,8) y que tolterodina 4 mg de liberación modificada (-1,6 episodios/día; IC 95%: -1,6 a -1,1), aunque no demostró ser mejor que solifenacina 5mg (-1,6 episodios/día; IC 95%: -2,3 a -1,0) de forma estadísticamente significativa. En cuanto al número de micciones diarias, no se observaron reducciones estadísticamente significativas: -2,1 episodios/día; IC 95%: -2,9 a -1,2 en vibegrón frente a -1,5 episodios/día; IC 95%: -2,1 a -1,0 en mirabegrón, -1,6 episodios/día; IC 95%: -2,2 a -1,0 en solifenacina y -1,7 episodios/día; IC 95%: -2,2 a -1,2 en tolterodina. Tampoco logró un aumento estadísticamente significativo en el volumen total de vaciado: en vibegrón un aumento de volumen de 34,2 ml (IC 95%: -17,2 a -51,2) frente a 17,2 ml (IC 95%: 11,3 a 23,0) en mirabegrón; 20,3 ml (IC 95%: 9,9 a 30,6) en solifenacina y 17,6 ml (IC 95%: 14,4 a 20,8) en tolterodina. Respecto a la seguridad, se observó que en todos ellos los eventos adversos tendían a ser leves o moderados, con tasas de discontinuación por eventos adversos más bajas en vibegrón (1,5%¹⁶) que en las alternativas (mirabegrón 6,4%²² y 2,3%²³, solifenacina 1,7%²³, 13%²⁴ y 15%²⁵; y tolterodina 6%²² y 3,4%¹⁶).

Conclusión

Vibegrón es un agonista selectivo y potente del receptor β 3-adrenérgico autorizado en el tratamiento sintomático de pacientes adultos con SVH.

En los principales estudios realizados, el estudio pivotal 3003 y el estudio de extensión 3004, para evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo de vibegrón, éste ha demostrado eficacia superior a placebo en la reducción de la frecuencia urinaria, los episodios de IUU y la urgencia miccional. Mostrando además, una mejora en la calidad de vida de los pacientes. La magnitud de la mejora es modesta y similar a la demostrada por mirabegrón y los anticolinérgicos. En términos de seguridad, los EAs asociados a vibegrón fueron leves-moderados, siendo los más comunes las infecciones del tracto urinario (ITUs), cefalea, hipertensión, nasofaringitis y diarrea.

No se dispone de comparaciones directas en cuanto a reducción de micciones o episodios de IUU frente a antagonistas muscarínicos (tolterodina, solifenacina y oxibutinina). Aunque sí existen comparaciones directas frente al agonista β -3 mirabegrón, provienen de estudios con muchas limitaciones, lo que no permite establecer una superioridad o inferioridad clara frente a estas alternativas terapéuticas.

Sin embargo, sí hay comparaciones indirectas con estos fármacos, en las cuales vibegrón muestra un perfil de eficacia al menos equivalente. Además, se ha observado un perfil de seguridad similar a mirabegrón, solifenacina y tolterodina con una tasa de abandono menor en el caso de vibegrón. Parece tener un menor potencial de EAs como hipertensión o taquicardia, así como un menor riesgo de interacciones farmacológicas. En cualquier caso, se recomienda precaución en pacientes con riesgo cardiovascular.

El valor de vibegrón en la indicación autorizada radica en su capacidad para ofrecer una opción terapéutica eficaz y bien tolerada, como alternativa al mirabegrón dentro del grupo de los agonistas B-3 adrenérgicos y a la oxibutinina, solifenacina y tolterodina dentro del grupo de los anticolinérgicos. Además, vibegrón debido a su perfil de seguridad cardiovascular más favorable, puede ser de utilidad en poblaciones vulnerables, como los pacientes con hipertensión o enfermedades cardiovasculares, y en adultos mayores polimedicados en los que mirabegrón o los anticolinérgicos podrían no ser adecuados.

En conclusión, en base a la evidencia disponible, vibegrón se considera una opción de tratamiento de los síntomas de SVH en adultos, al mismo nivel que mirabegrón y los antagonistas muscarínicos (tolterodina, solifenacina y oxibutinina). Se trata de una opción a considerar, especialmente, en aquellos pacientes donde prime evitar los efectos adversos anticolinérgicos y cardiovasculares.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Asociación española de urología (AEU), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Asociación para la investigación y la información de enfermedades renales genéticas (AIRG) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Vibegrón ¹³	Mirabegrón ¹⁷	Tolterodina ²⁶	Solifenacina ¹⁸	Oxibutinina hidrocloreuro ¹⁹	Oxibutinina ²⁰
Presentación	Comprimido recubierto con película de 75mg	Comprimido de liberación prolongada de 25mg o 50mg	Comprimido de liberación prolongada de 4mg u 8mg	Comprimido recubierto con película EFG de 5mg o 10mg	Comprimido de 5mg	Oxibutinina 3,9 mg / 24 horas, parche transdérmico
Posología	75mg/24h No precisa ajuste de dosis en insuficiencia hepática o renal	50mg/24h En insuficiencia renal grave o hepática morada 25mg/24h	4mg/24h En insuficiencia renal grave 2mg/24h	5mg hasta 10mg/24h En insuficiencia renal grave o hepática moderada 5mg/24h	5mg 3 veces al día o 15mg 1 vez. Hasta 5mg 4 veces al día o reducir dosis según sintomatología	un parche transdérmico de 3,9 mg dos veces por semana (cada 3 o 4 días). Para Pacientes de edad avanzada: no se considera necesario un ajuste de dosis en esta población. Aunque se debe usar con precaución. Para Población pediátrica no se recomienda el uso.
Indicación aprobada en FT o no	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Efectos adversos	Frecuentes: Infección urinaria, cefalea, estreñimiento, diarrea, náuseas, volumen residual de orina aumentado.	Frecuentes: Infección urinaria, cefalea, mareo, taquicardia, náuseas, estreñimiento, diarrea.	Muy frecuentes: Cefalea, boca seca Frecuentes: Bronquitis, mareos, somnolencia, parestesias, sequedad ocular, visión irregular incluyendo acomodación irregular,	Muy frecuentes: Boca seca Frecuentes: Visión borrosa, estreñimiento, náuseas, dispepsia, dolor abdominal	Muy frecuentes: Visión borrosa, estreñimiento, boca seca, náuseas, piel seca, dificultad para orinar Frecuentes: estado confusional, ojos secos, arritmia auricular,	Muy frecuentes: Prurito en la zona de aplicación Frecuentes: Infección del tracto urinario, cefalea y somnolencia, visión borrosa, mareos,

			vértigo, palpitaciones, dispepsia, estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, vómitos, diarrea, sequedad de la piel, disuria, retención urinaria, cansancio, dolor de pecho, edema periférico, aumento de peso.		arritmia nodal, extrasístoles supraventriculares, palpitaciones, rubefacción, faringitis, diarrea, vómitos, disgeusia, flatulencia, retención urinaria, hematuria, nicturia, piuria, astenia	sequedad de boca, estreñimiento, diarrea, náuseas y dolor abdominal, eritema en la zona de aplicación, reacción en la zona de aplicación, erupción en la zona de aplicación.
Utilización de recursos	Administrado en domicilio.	Administrado en domicilio.	Administrado en domicilio.	Administrado en domicilio.	Administrado en domicilio.	Administración en domicilio
Conveniencia	Administración oral	Administración oral	Administración oral	Administración oral	Administración oral	Administración transdérmica
Otras características diferenciales	No se recomienda iniciar si TFGe < 15ml/min/1,73 m² No se recomienda iniciar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)	Contraindicado en pacientes con hipertensión grave no controlada No se recomienda iniciar si TFGe < 15ml/min/1,73 m² No se recomienda iniciar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) Actúa como inhibidor moderado tiempo-dependiente de CYP2D6 y como inhibidor débil de CYP3A pudiendo	Contraindicado en pacientes con: Retención urinaria, glaucoma de ángulo estrecho no controlado, miastenia gravis, colitis ulcerosa grave o megacolon tóxico Usar con precaución en: pacientes con riesgo de retención urinaria, trastornos obstructivos gastrointestinales, insuficiencia renal, enfermedad hepática, hernia de hiato, riesgo de disminución de motilidad gastrointestinal y neuropatía autónoma	Contraindicado en pacientes con: hemodiálisis, insuficiencia hepática grave e insuficiencia renal grave o moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4 Usar con precaución en: pacientes con riesgo de retención urinaria, trastornos obstructivos gastrointestinales, insuficiencia renal grave, hernia de hiato/reflujo gastroesofágico y/o que estén en tratamiento con fármacos que puedan causar o empeorar la esofagitis y neuropatía autónoma. Se recomienda precaución si existe tratamiento	Contraindicado en pacientes con: obstrucción vesical que pueda ocasionar retención urinaria, alteraciones gastrointestinales de tipo obstructivo, atonía intestinal o íleo paralítico, megacolon tóxico, colitis ulcerosa grave, miastenia gravis, glaucoma de ángulo estrecho o en pacientes con poca profundidad en la cámara anterior, urgencia urinaria frecuente y mayor micción por la noche causada por enfermedad cardíaca o renal Usar con precaución en: pacientes con enfermedad de Parkinson, pacientes con	Contraindicado en personas que sufran de retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves, miastenia grave o glaucoma de ángulo cerrado, o que presenten un riesgo de padecer estas afecciones. Se debe utilizar con precaución en pacientes que presenten insuficiencia hepática o renal. El uso en pacientes con insuficiencia hepática se debe controlar rigurosamente. Se deben evaluar otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o nefropatía) antes de iniciar

		interactuar con otros medicamentos	Precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT Evitar tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4	concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4	deterioro cognitivo, pacientes con antecedentes de abuso de sustancias por riesgo de dependencia a oxibutinina Precaución en pacientes de edad avanzada	el tratamiento. Si hay infección de las vías urinarias, se deberá instaurar un tratamiento antibiótico adecuado.	
--	--	------------------------------------	---	--	---	--	--

Referencias

1. Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM, 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). doi:10.1002/nau.20798
2. Cerruto MA, Asimakopoulos AD, Artibani W, et al. Insight into new potential targets for the treatment of overactive bladder and detrusor overactivity. *Urol Int.* 2012;89(1). doi:10.1159/000339251
3. Koelbl H, Nitti V, Baessler K, Salvatore S, Sultan A, Yamaguchi O. Pathophysiology of urinary incontinence, faecal incontinence and pelvic organ prolapse. In: *Incontinence.* ; 2009.4. EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2024.
5. Cameron AP, Chung DE, Dielubanza EJ, et al. The AUA/SUFU Guideline on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Overactive Bladder. *J Urol.* 20.24;212(1):11-20. doi:10.1097/JU.0000000000003985
6. Hashim H, Herrmann T, Malde S, et al. *Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) EAU Guidelines On;* 2024.
7. Eapen RS, Radomski SB. Review of the epidemiology of overactive bladder. *Res Rep Urol.* 2016;8:71-76. doi:10.2147/RRU.S102441
8. Castro D, Espuña M, Prieto M, Badia X. Prevalencia de vejiga hiperactiva en España: Estudio poblacional. *Arch Esp Urol.* 2005;58(2). doi:10.4321/s0004-06142005000200006
9. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar 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). doi:10.1016/j.eururo.2006.09.019
10. Dmochowski RR, Newman DK, Rovner ES, Zilliox J, Malik RD, Ackerman AL. Patient and Clinician Challenges with Anticholinergic Step Therapy in the Treatment of Overactive Bladder: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2023;40(11):4741-4757. doi:10.1007/s12325-023-02625-8
11. Thomas TN, Walters MD. AUGS consensus statement: Association of anticholinergic medication use and cognition in women with overactive bladder. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017;23(3). doi:10.1097/SPV.0000000000000423
12. Zilliox J, Welk B, Suskind AM, Gormley EA, Goldman HB. SUFU white paper on overactive bladder anticholinergic medications and dementia risk. *Neurourol Urodyn.* 2022;41(8). doi:10.1002/nau.25037
13. CHMP. *Ficha Técnica Vibegrón. Disponible En: https://Ec.Europa.Eu/Health/Documents/Community-Register/2024/20240627162741/Anx_162741_es.Pdf*
14. CHMP. *EMA European Public Assessment Report (EPAR) Vibegron.* www.ema.europa.eu/contactTelephone+31
15. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN. International phase III, randomized, double-blind, placebo and active controlled study to evaluate the safety and efficacy of vibegron in patients with symptoms of overactive bladder: EMPOWUR. *Journal of Urology.* 2020;204(2). doi:10.1097/JU.0000000000000807
16. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN. Once-Daily Vibegron 75 mg for Overactive Bladder: Long-Term Safety and Efficacy from a Double-Blind Extension Study of the International Phase 3 Trial (EMPOWUR). *Journal of Urology.* 2021;205(5):1421-1428. doi:10.1097/JU.0000000000001574

17. Ficha técnica Mirabegrón. Disponible en: <https://cima.aemps.es>.
18. Ficha técnica Solifenacina. Disponible en: <https://cima.aemps.es>.
19. Ficha técnica de oxibutinina hidrocloreto. Disponible en: <https://cima.aemps.es>.
20. Ficha técnica de oxibutinina. Disponible en: <https://cima.aemps.es>
21. Kennelly M, Wielage R, Shortino D, Thomas E, Mudd PN. Long-term efficacy and safety of vibegron versus mirabegron and anticholinergics for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Drugs Context*. 2022;11. doi:10.7573/dic.2022-4-2
22. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*. 2013;63(2). doi:10.1016/j.eururo.2012.10.048
23. Gratzke C, van Maanen R, Chapple C, et al. Long-term Safety and Efficacy of Mirabegron and Solifenacin in Combination Compared with Monotherapy in Patients with Overactive Bladder: A Randomised, Multicentre Phase 3 Study (SYNERGY II) [Figure presented]. *Eur Urol*. 2018;74(4):501-509. doi:10.1016/j.eururo.2018.05.005
24. Yokoyama T, Koide T, Hara R, Fukumoto K, Miyaji Y, Nagai A. Long-term safety and efficacy of two different antimuscarinics, imidafenacin and solifenacin, for treatment of overactive bladder: A prospective randomized controlled study. *Urol Int*. 2013;90(2). doi:10.1159/000345055
25. Zaitzu M, Mikami K, Ishida N, Takeuchi T. Comparative evaluation of the safety and efficacy of long-term Use of imidafenacin and solifenacin in patients with overactive bladder: A prospective, open, randomized, parallel-group trial (the LIST Study). *Adv Urol*. Published online 2011. doi:10.1155/2011/854697
26. Ficha técnica Tolterodina. Disponible en: <https://cima.aemps.es>.