

## ANÁLISIS DE COSTES Y CONSECUENCIAS RELACIONADOS CON LA PERSISTENCIA DEL TRATAMIENTO CON MIRABEGRÓN Y LOS FÁRMACOS ANTIMUSCARÍNICOS Y SU IMPACTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA EN LOS PACIENTES CON VEJIGA HIPERACTIVA EN ESPAÑA: RESULTADOS DE UN MODELO PROBABILÍSTICO

Salvador Arlandis Guzmán<sup>1</sup>, Miguel Ángel Jiménez Cidre<sup>2</sup>, Darío Rubio-Rodríguez<sup>3</sup>, Carlos Rubio-Terrés<sup>3</sup>, Margarita Landeira<sup>4</sup> y Nuria Blanco<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

<sup>3</sup>Health Value. Madrid. España.

<sup>4</sup>Astellas Pharma Europe Ltd. Chertsey. Reino Unido.

<sup>5</sup>Astellas Pharma España. Pozuelo de Alarcón. Madrid. España.

**Resumen.-** OBJETIVO: Evaluar si la menor tasa de abandonos del tratamiento de la vejiga hiperactiva (VH) con mirabegrón podría generar ahorros para el Sistema Nacional de Salud (SNS) y ganancia de años de vida ajustados por calidad (AVACs), en comparación con los fármacos antimuscarínicos (AM) (tolterodina, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina).


MÉTODOS: Modelo probabilístico (simulación de Monte Carlo de segundo orden) en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes con VH y un horizonte temporal

de 1 año. Las tasas de abandono/persistencia del tratamiento con mirabegrón y AM se obtuvieron de un estudio observacional español en 1.798 pacientes. Los costes unitarios (€ 2018) y la pérdida de utilidades ligada al abandono del tratamiento se obtuvieron de precios públicos españoles y de la literatura, respectivamente.

RESULTADOS: En cada paciente tratado con mirabegrón se duplica la tasa de persistencia en comparación con los AM, ganándose anualmente  $0,0151 \pm 0,0007$  AVACs, frente a AM. Con mirabegrón se generaría un ahorro anual por paciente de  $80,74 \pm 4,61$  € en comparación con los AM, con una probabilidad de ahorro del 100%. La sustitución hipotética de los AM por mirabegrón, generaría en el plazo de 1 año un ahorro para el SNS de 6,6 millones de euros (IC 95% 3,9-10,1 millones de euros) y se ganarían 1.238 AVAC (IC95% 731; 1.885 AVAC).

CONCLUSIONES: El modelo probabilístico muestra una mayor persistencia en pacientes tratados con mirabegrón en comparación con los AM, generando un impacto positivo sobre la calidad de vida de los pacientes así como ahorros para el SNS.

### CORRESPONDENCIA

 Margarita Landeira  
Astellas Pharma Europe Ltd.  
300 Dashwood Lang Road  
Bourne Business Park, Addlestone, Surrey  
KT15 2NX  
(Reino Unido)

margarita.landeira@astellas.com

Aceptado para publicar: 23 de enero 2020

**Palabras clave:** Mirabegrón. Antimuscarínicos. Vejiga hiperactiva. Persistencia. Costes y consecuencias.

**Summary.-** *OBJECTIVE: To evaluate whether the lower dropout rate of the treatment of overactive bladder (OAB) with mirabegron could generate cost savings to the National Health System (NHS) and lead to quality-adjusted life years (QALYs) gains, compared to the most commonly prescribed antimuscarinics (AM) in Spain (tolterodine, fesoterodine, oxybutynin, solifenacin).*

*METHODS: A probabilistic model (second order Monte Carlo simulation) in a hypothetical cohort of 1,000 patients with OAB and a time horizon of 1 year was carried out. Discontinuation and persistence rates for both mirabegron and AM were obtained from a Spanish observational study in 1798 patients. Unit costs (€ 2018) and utility loss associated with treatment discontinuation were obtained from Spanish public prices and literature, respectively.*

*RESULTS: Persistence rates in patients treated with mirabegron were twice as high compared to AM, leading to a QALY gain of  $0.0151 \pm 0.0007$  per year. Treatment with mirabegron could generate savings of  $80.74 \pm 4.61$  € per patient per year compared to AM, assuming 100% probability of saving. The hypothetical substitution of AM treatment for mirabegron could potentially generate savings of 6.6 million euros (95% CI 3.9-10.1 million euros) to the NHS and 1,238 QALYs gains (CI95% 731; 1,885 QALYs) within a period of 1 year.*

*CONCLUSIONS: The probabilistic model presented showed a greater persistence in patients treated with mirabegron compared to AM, leading to a positive impact in patients quality of life, as well cost savings to the NHS in Spain.*

**Keywords:** *Mirabegron. Antimuscarinics. Overactive bladder. Persistence. Costs and consequences.*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Vejiga Hiperactiva (VH) ha sido definido por la *International Continence Society* (ICS) como la urgencia urinaria, generalmente acompañada de incremento de frecuencia y nocturia con o sin incontinencia urinaria de urgencia, en ausencia de infección del tracto urinario o de otra patología orgánica relevante (1). La prevalencia de VH es elevada y aumenta con la edad (2-4). Los datos de prevalencia de VH son muy variables (5). En un estudio epidemiológico publicado en España en 2009, se registró una prevalencia de VH y/o de incontinencia urinaria cercana al 10% en mujeres de edad entre 25 y 64 años y de aproximadamente el 5% en hom-

bres de 50 a 64 años y por encima del 50% en los mayores de 65 años de ambos sexos (4).

La VH tiene un efecto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes afectados (6).

Los metaanálisis de comparaciones indirectas de eficacia de los fármacos antimuscarínicos (AM) (tolterodina, solifenacina, fesoterodina) han demostrado su beneficio clínico en la VH frente a placebo (7,8).

Mirabegrón es un agonista de los receptores  $\beta_3$  adrenérgicos, indicado en el tratamiento sintomático de la urgencia, el aumento de la frecuencia miccional y/o la incontinencia de urgencia en los pacientes con síndrome de VH (9).

Según el metaanálisis de Maman et al. (10) mirabegrón tendría una eficacia similar a la de los AM y menor incidencia de sequedad de boca, el efecto adverso más frecuente de los AM y una de las principales causas de abandono del tratamiento. Este resultado ha sido corroborado en el reciente metaanálisis de Kelleher et al. (11) según el cual mirabegrón tendría una eficacia similar a la de los AM, con menos efectos adversos como sequedad de boca, estreñimiento y retención urinaria.

Actualmente existe una creciente sensibilización a nivel nacional acerca del impacto económico de la falta de adherencia a los tratamientos farmacológicos de las enfermedades crónicas. Prueba de ello es la iniciativa del Plan Estratégico de Adherencia al Tratamiento puesto en marcha por Farmaindustria (12) del que se han publicado resultados en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares (13) y en diabetes mellitus (14). El impacto de la adherencia sobre la carga de la incontinencia urinaria (IU) se ha puesto de manifiesto en el Libro Blanco recientemente publicado (15). Según un estudio del Observatorio de la Adherencia al Tratamiento (16), el índice de adherencia media al tratamiento (49,8%) de la VH es inferior a la media. La persistencia (el no abandono) del tratamiento farmacológico es de suma importancia para el éxito del tratamiento del paciente con VH. A este respecto, se dispone de numerosos estudios que indican una mayor persistencia del tratamiento con mirabegrón que con los fármacos AM (17-21).

En el estudio observacional prospectivo BELIEVE (22) se observó con mirabegrón una tasa de persistencia del 53,8% en 12 meses, superior a la observada en un estudio español publicado en 2016 para los AM, que osciló entre el 33,6% y el 40,2% en 12 meses (23). En otro estudio observacional retros-

pectivo nacional, la tasa de persistencia anual del tratamiento con mirabegrón fue del 20,2% frente al 10,2% con los AM, considerando que el abandono del tratamiento se contabilizaría como tal después de un periodo de al menos 30 días sin renovarse la prescripción del fármaco (24) (Tabla I).

El objetivo de este estudio fue realizar un análisis de costes y consecuencias para determinar si la menor tasa de abandonos observada en los pacientes tratados con mirabegrón podría generar ahorros para el Sistema Nacional de Salud (SNS) y ganancia de años de vida ajustados por su calidad (AVACs), en comparación con la opción de tratar a los pacientes con VH con los AM más prescritos en España (tolterodina, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina).

## MÉTODOS

Al final del artículo, se incluye un glosario de términos de farmacoeconomía que puede ser de utilidad para la mejor comprensión del estudio.

### Modelo económico

Se realizó un análisis de costes y consecuencias mediante un modelo probabilístico, utilizando simulaciones de Monte Carlo de segundo orden (25)

en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes con VH. En el modelo se consideró tanto la variabilidad individual en la evolución de los pacientes, como la incertidumbre de los parámetros del modelo (probabilidades, costes, utilidades) según una metodología descrita en el estudio de Isla et al. (26). Las variables del modelo se ajustaron según las siguientes distribuciones estadísticas: (i) distribuciones beta para las probabilidades y la pérdida de utilidades asociadas al mal control de los síntomas ligado al abandono del tratamiento farmacológico (25); y (ii) gamma para los costes de los recursos asociados a la no persistencia del tratamiento y para las cifras de población con VH (25). Para otras variables se aplicaron distribuciones normales.

Se efectuaron dos tipos de análisis: uno de costes y otro de efectos o consecuencias (AVACs). El análisis de costes se realizó a dos niveles: coste por paciente y coste poblacional. El análisis de utilidades (a partir de las cuales se calcularon los AVACs) también se hizo a nivel del paciente y de la población. Las premisas del modelo se resumen en las Tablas I y II. Fueron validadas por los expertos clínicos españoles con experiencia en el tratamiento de la VH, coautores del presente trabajo (SAG y MAJC).

El paciente que abandona el tratamiento tiene tres opciones: (i) cambia a otro tratamiento farmacológico para los síntomas de la VH o se le añade

Tabla I. Tasa de abandono del tratamiento farmacológico en 12 meses (24).

Fármaco	Media	Mínima	Máxima	DE	Distribución*	Alfa**	Beta**
Abandono del tratamiento después de un periodo $\geq$ 30 días sin renovación de la prescripción (caso base)							
Mirabegrón	0,798	0,638	0,958	0,081	Beta	18,60	4,71
Antimuscarínicos	0,898	0,718	0,990	0,069	Beta	16,24	1,84
Abandono del tratamiento después de un periodo $\geq$ 45 días sin renovación de la prescripción							
Mirabegrón	0,751	0,601	0,901	0,077	Beta	23,16	7,68
Antimuscarínicos	0,873	0,698	0,990	0,074	Beta	16,62	2,42
Abandono del tratamiento después de un periodo $\geq$ 60 días sin renovación de la prescripción							
Mirabegrón	0,725	0,580	0,870	0,074	Beta	25,69	9,74
Antimuscarínicos	0,838	0,670	0,990	0,082	Beta	16,28	3,15
Abandono del tratamiento después de un periodo $\geq$ 90 días sin renovación de la prescripción							
Mirabegrón	0,678	0,542	0,814	0,069	Beta	30,25	14,37
Antimuscarínicos	0,789	0,631	0,990	0,092	Beta	14,89	3,98

DE: desviación estándar de la media. \*Para cualquier parámetro dado en un modelo de decisión, debe elegirse la distribución que defina la incertidumbre en ese parámetro. Cuando se dispone de datos binomiales, la distribución Beta es la distribución obvia para la probabilidad. De manera similar, en el caso de los costes individuales, éstos se ajustarían a una distribución gamma (25). \*\* Los parámetros Alfa y Beta son la pendiente y la intersección con el eje y, respectivamente, de la curva de mejor ajuste (lineal) con los datos.

un AM al tratamiento inicial (31); (ii) es sometido a cirugía (toxina botulínica o neuromodulación de raíces sacras); o bien (iii) abandona el tratamiento y permanece sin tratarse por lo que no se controlarían adecuadamente los síntomas de VH (Figura 1).

El horizonte temporal del estudio fue de 1 año, equivalente a la duración del seguimiento de la mayoría de los estudios publicados sobre la persistencia del tratamiento de la VH (27). El análisis se realizó desde la perspectiva del SNS, es decir incluyendo únicamente los costes directos sanitarios ligados a los problemas de persistencia del tratamiento de la VH.

Además del análisis probabilístico, se hicieron análisis de sensibilidad determinísticos para las variables siguientes, cuyos valores medios figuran en las Tablas I y II: (i) criterios de abandono del tratamiento (45, 60 y 90 días sin renovación de la prescripción); (ii) probabilidad de que la cirugía implique inyección de toxina botulínica en lugar de neuromodulación de raíces sacras (100% y 50%); (iii) número de consultas extraordinarias al médico de atención primaria (0,8 y 4) o al médico especialista (1 y 4) si hay cambio de tratamiento; (iv) número de test urodinámicos extraordinarios (0 y 1) si hay cambio de tratamiento; (v) número de pañales absorbentes diarios con (2 y 3) y sin (4 y 6,6) tratamiento; (vi) uso de pañales absorbentes en VH (35% y 78% de los pacientes); (vii) porcentaje de pacientes que recurren a pañales financiados por el SNS (40% y 60%); (viii) no se consideró el coste de la depresión asociada al abandono del tratamiento farmacológico; y (ix) no se consideró el coste de las infecciones del tracto uri-

nario (ITU) asociadas al abandono del tratamiento farmacológico.

### Persistencia del tratamiento

Los datos de persistencia del tratamiento farmacológico de la VH se obtuvieron del estudio de Nazir et al. (24). Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, que incluyó 1.798 pacientes españoles con VH, separados en dos cohortes que fueron tratadas con mirabegrón ( $n=1.169$ ) o AM ( $n=629$ ) en la práctica clínica de rutina, entre el 1 de junio y el 31 de octubre de 2014. Se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años de edad con una prescripción de mirabegrón o AM en el periodo indicado. El objetivo principal del estudio fue la persistencia del tratamiento (el tiempo hasta su abandono y el porcentaje de pacientes que siguieron en tratamiento al cabo de 12 meses). Se definió la persistencia del tratamiento como el tiempo transcurrido entre la fecha de la primera prescripción del medicamento y la fecha de abandono del tratamiento, considerándose que el abandono se produce después de un periodo de al menos 30 días sin renovar la prescripción. En el estudio también se analizó el abandono del tratamiento después de 45, 60 y 90 días sin renovación de la prescripción (Tabla I).

De acuerdo con los resultados del estudio de Nazir et al. (24), la mediana del tiempo transcurrido hasta el abandono del tratamiento fue mayor con mirabegrón (90 días) que con los AM (56 días) y persistieron en el tratamiento un mayor porcentaje de pacientes tratados con mirabegrón (20,2%) que con AM (10,2%) (Tabla I). Según un análisis multivariante, la mayor persistencia observada con mirabegrón

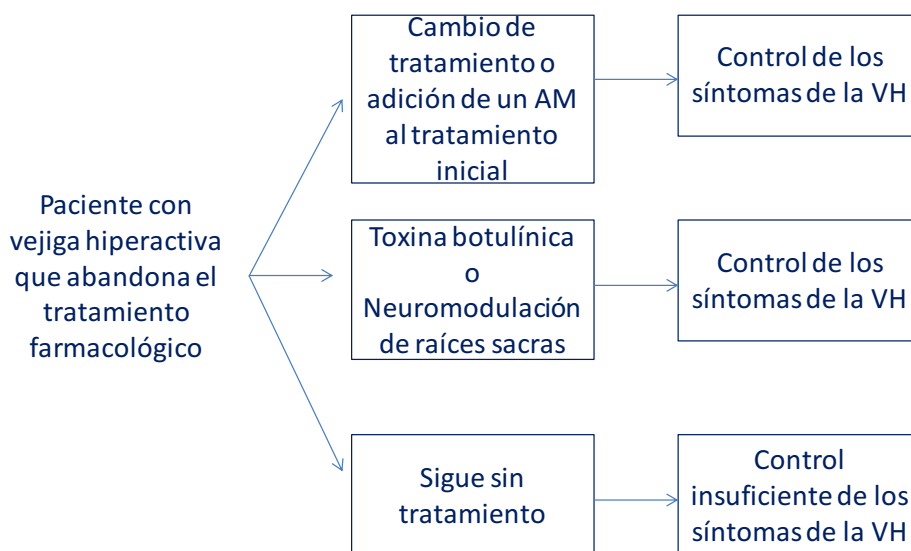


Figura 1. Evolución del paciente con vejiga hiperactiva (VH) que abandona el tratamiento farmacológico inicial.

Tabla II. Otras variables utilizadas en el modelo económico probabilístico.

Item	MED	MIN	MAX	DE	Distribución**	Alfa***	Beta***	Referencias
<b>Probabilidades</b>								
Probabilidad de cambio de fármaco si abandono	0,261	0,208	0,313	0,027	Beta	70,75	200,74	Aballéa, 2015 <sup>28</sup> ; Nazir, 2015 <sup>29</sup> ; Odeyemi, 2006 <sup>30</sup>
Probabilidad de adición de un segundo AM al tratamiento inicial si baja respuesta	0,053	0,036	0,079	0,011	Beta	21,79	391,86	Sicras, 2013 <sup>31</sup>
Probabilidad de cirugía (botox/NRS) si abandono	0,0001	0,0001	0,0001	0,0000	Normal	96,04	0,0000	Nazir, 2015 <sup>29</sup>
Probabilidad de botox si cirugía	0,80	0,64	0,96	0,0816	Normal	96,04	0,0083	Panel de expertos
Probabilidad de NRS si cirugía	0,20	0,16	0,24	0,0204	Normal	96,04	0,0021	Panel de Expertos
Probabilidad de mal control de la enfermedad si abandono	0,739	0,687	0,791	0,027	Beta	200,61	70,74	Calculado
Probabilidad de depresión si abandono	0,430	0,344	0,516	0,044	Beta	54,31	72,00	Ko, 2005 <sup>35</sup> ; Perk, 2016 <sup>36</sup>
Probabilidad de ITU si abandono	0,075	0,060	0,090	0,008	Beta	88,76	1094,73	Ko, 2005 <sup>35</sup> ; Perk, 2016 <sup>36</sup>
<b>Días hasta el abandono del tratamiento</b>								
Días hasta el abandono del tratamiento (mediana) con MGN	129,5	103,6	155,4	13,2	Normal	96,04	1,35	Nazir, 2018 <sup>24</sup> ; Freeman, 2017 <sup>22</sup> ; Chapple, 2017 <sup>19</sup>
Días hasta el abandono del tratamiento (mediana) con AM	56,0	44,8	67,2	5,7	Normal	96,04	0,58	Nazir, 2018 <sup>24</sup> ; Freeman, 2017 <sup>22</sup> ; Chapple, 2017 <sup>19</sup>
<b>Consumo de recursos</b>								
Nº de consultas extras al médico de AP si cambio de tratamiento	2,4	0,8	4,0	0,816	Normal	8,64	0,28	Panel de expertos
Nº de consultas extras al médico especialista si cambio de tratamiento	2,5	1,0	4,0	0,765	Normal	10,67	0,23	Panel de expertos
Nº de test urodinámicos extras si cambio de tratamiento	0,5	0,4	0,6	0,051	Normal	96,04	0,01	Panel de Expertos; Nazir, 2015 <sup>29</sup> ; AUA, 2013 <sup>32</sup>
Nº de pañales diarios con tratamiento	2,5	2,0	3,0	0,26	Normal	96,04	0,03	Nazir, 2014 <sup>33</sup>
Nº de pañales diarios sin tratamiento	5,3	4,0	6,6	0,56	Normal	63,85	0,08	Nazir, 2014 <sup>33</sup> ; Panel de expertos
Uso de pañales en VH	0,65	0,52	0,78	0,07	Normal	96,04	0,01	Nazir, 2018 <sup>24</sup> ; Nitthi, 2016 <sup>18</sup>
Porcentaje de pacientes con pañales financiados por el SNS	0,50	0,40	0,60	0,05	Normal	96,04	0,01	Nazir, 2018 <sup>24</sup> ; Nitthi, 2016 <sup>18</sup>
<b>Pérdida de utilidades</b>								
Pérdida de utilidades con VH y abandono del tratamiento	0,016	0,013	0,019	0,002	Beta	94,52	5925,6	Arlandis, 2011 <sup>34</sup>
Pérdida de utilidades con VH y depresión	0,410	0,328	0,492	0,042	Beta	56,25	80,95	Arlandis, 2011 <sup>34</sup>
Pérdida de utilidades con VH e ITU	0,198	0,158	0,238	0,020	Beta	76,83	311,18	Bermingham, 2012 <sup>45</sup> ; Ellis, 2000 <sup>46</sup>
<b>Costes</b>								
Coste anual de mirabegrón (€)*	339,45	-	-	-	-	-	-	BotPlus 2.0, 2018 <sup>42</sup>
Coste anual de los antimuscarínicos (€)*	373,15	-	-	-	-	-	-	Calculado según las cuotas de mercado**
Coste anual de solifenacina (€)*	405,15	-	-	-	-	-	-	BotPlus 2.0, 2018 <sup>42</sup>
Coste anual de fesoterodina (€)*	500,05	-	-	-	-	-	-	BotPlus 2.0, 2018 <sup>42</sup>
Coste anual de tolterodina (€)*	249,04	-	-	-	-	-	-	BotPlus 2.0, 2018 <sup>42</sup>
Coste anual de oxibutinina (€)*	210,35	-	-	-	-	-	-	BotPlus 2.0, 2018 <sup>42</sup>
Coste de una consulta extra al médico de AP (€)	45,43	36,34	54,52	4,64	Gamma	96,04	0,47	PP CCAA
Coste de una consulta extra al médico especialista (€)	92,86	74,29	111,43	9,48	Gamma	96,04	0,97	PP CCAA
Coste de un test urodinámico extra (€)	261,93	209,55	314,32	26,73	Gamma	96,04	2,73	López-Fando, 2016 <sup>40</sup>
Coste de un pañal absorbente (€)	0,40	0,32	0,48	0,04	Gamma	96,04	0,00	Suministro, 2016 <sup>41</sup>
Coste del botox (boxina botulínica) (€)	1,341	1,073	1,609	1,37	Gamma	96,04	13,96	BotPlus 2.0, 2018 <sup>42</sup>
Coste de la NRS (€)	10,951	8,761	13,141	1,117	Gamma	96,04	114,02	Arlandis, 2011 <sup>34</sup>
Coste de un episodio de depresión (€)	2.169,00	1.735,20	2.602,80	5,96	Gamma	96,04	22,58	Salvador-Carulla, 2011 <sup>37</sup>
Coste de un episodio de ITU (€)	75,96	60,76	91,15	7,75	Gamma	96,04	0,79	Guías, 2016 <sup>39</sup>

AM: antimuscarínicos; AP: atención primaria; DE: desviación estándar; ITU: infección del tracto urinario; MAX: máximo; MED: medio; MGN: mirabegrón; MIN: mínimo; NRS: neuromodulación de raíces sacras; PP CCAA: promedio de los precios públicos de las comunidades autónomas (2018); Prob.: probabilidad; SNS: Sistema Nacional de Salud; VH: vejiga hiperactiva. \* Para el SNS: con las deducciones correspondientes y del copago. \*\* Véanse en el texto las cuotas de mercado utilizadas. \*\*\* Para cualquier parámetro dado en un modelo de decisión, debe elegirse la distribución que defina la incertidumbre en ese parámetro. Cuando se dispone de datos binomiales, la distribución Beta es la distribución obvia para la probabilidad. De manera similar, en el caso de los costes individuales, éstos se ajustarán a una distribución gamma (2,5). \*\*\*\* Los parámetros Alfa y Beta son la pendiente y la intersección con el eje y, respectivamente, de la curva de mejor ajuste (lineal) con los datos.

fue estadísticamente significativa en comparación con la de los AM (*hazard ratio* [HR]: 1,52; IC 95%: 1,37-1,70;  $p < 0,001$ ).

### Uso de recursos y costes

Se consideraron los siguientes tipos de recursos y costes ligados al abandono del tratamiento: (i) fármacos iniciales; (ii) consultas médicas; (iii) test urodinámicos; (iv) cirugía (toxina botulínica, neuromodulación de raíces sacras); (v) adición de un AM al tratamiento inicial (31); (vi) uso de pañales; y (vii) manejo de las comorbilidades más relevantes (depresión, infección urinaria) (Tabla II).

Se estimó que la probabilidad de que, en caso de abandonarse el tratamiento farmacológico, el paciente reciba un fármaco de rescate sería del 26,06% (28-30). En un porcentaje de los pacientes con insuficiente control de los síntomas de la VH (5,3%) se añadiría un AM al tratamiento inicial (31). La probabilidad de que el paciente que abandona el tratamiento inicial reciba un tratamiento quirúrgico es de tan solo el 0,01% (29) y, de éstos, el 80% de los pacientes sería tratado con toxina botulínica y el 20% restante con neuromodulación de raíces sacras. En consecuencia, se estima una probabilidad del 73,93% de que, en caso de abandono, el paciente no reciba un tratamiento que contribuya a un adecuado control de los síntomas de la VH (1-(0,261+0,0001)).

El abandono del tratamiento (la no persistencia) conllevaría un aumento en el uso de recursos sanitarios en cada paciente con VH: (i) un promedio de 2,4 (entre 0,8 y 4) consultas adicionales al médico de atención primaria si se cambia el tratamiento farmacológico, según la opinión de los expertos clínicos; (ii) un promedio de 2,5 (entre 1 y 4) consultas adicionales al médico especialista (urólogo, ginecólogo) si se cambia el tratamiento farmacológico, según la opinión de los expertos clínicos; (iii) 0,5 pruebas urodinámicas adicionales (entre 0,4 y 0,6) si hay consulta al médico especialista, en el caso de producirse un cambio de tratamiento farmacológico (29,32); (iv) se asume, conforme a la opinión del panel de expertos, que el 57% (35-78%) de los pacientes con VH usan pañales por padecer incontinencia (18,24) en el caso de abandonar el tratamiento y que el 50% (40-60%) de éstos recurren a los pañales financiados por el SNS; (v) también se asume, según los expertos, que en los pacientes que abandonan el tratamiento farmacológico, se produce un aumento en la utilización de pañales estimado en 2,8 pañales más al día (5,3 pañales/día, entre 4 y 6,6 diarios) en comparación con los pacientes tratados (2,5 pañales/día, entre 2 y 3 diarios) (33); (vi) el paciente

que abandona el tratamiento farmacológico, sin un tratamiento alternativo, no tendría adecuadamente controlados los síntomas de la VH, por lo que podría padecer comorbilidades relacionadas con el mal control de los síntomas, en particular podría tener un mayor riesgo de padecer depresión e infección urinaria (34) en los casos de VH con IU. A este respecto, se asumió lo siguiente: (a) la probabilidad de depresión aumentaría desde el 17% en los pacientes con VH que reciben un tratamiento hasta un 60% en los no tratados (35,36); y (b) asimismo, el riesgo de infección urinaria aumentaría desde el 3,9% en el paciente tratado hasta el 11,4% en el no tratado (35,36) (Tabla II).

Los costes unitarios de los recursos sanitarios se obtuvieron de fuentes españolas y los precios públicos de las comunidades autónomas (34,37-42) (Tabla II). Desde la perspectiva del SNS, al coste de los medicamentos se les aplicó la correspondiente deducción del 7,5% (43) excepto en el caso de la tolterodina, por ser un medicamento genérico. Además, también desde la perspectiva del SNS, al coste de los medicamentos se le dedujo un 33,2% del PVP más IVA, ya que esta fue la aportación estimada del paciente al pago de los medicamentos con receta en el año 2017 (44). Todos los costes se actualizaron al año 2018.

### Utilidades

En el análisis de consecuencias se estimó que se produciría pérdida de utilidades en el paciente que abandona el tratamiento sin recibir otro de rescate, así como en caso de sufrir depresión o infección urinaria. Se asumió que el inadecuado control de los síntomas de la VH asociado al abandono del tratamiento farmacológico conllevaría una pérdida de 0,016 utilidades (AVAC) en el paciente (34). También que la aparición de depresión o de infección urinaria conllevaría la pérdida de 0,410 y 0,198 utilidades (AVAC) por paciente, respectivamente (34,45,46) (Tabla II).

### Análisis poblacional

La estimación de la población de pacientes con VH actualmente en tratamiento con mirabegrón, tolterodina, fesoterodina, oxibutinina y solifenacina se hizo a partir de los datos de ventas de dichos medicamentos en el periodo comprendido entre febrero de 2017 y febrero de 2018 (47) (Tabla V). Estos fármacos constituyen el 96% de los prescritos para la VH/Incontinencia Urinaria en España (47). Las cuotas de mercado consideradas (% en unidades vendidas) fue del 34,64% para mirabegrón, 29,19% para solifenacina, 15,62% para fesoterodina, 11,61% para tolterodina y 8,94% para oxibutinina (47). Con

Tabla III. Resultados del caso base del análisis probabilístico. Costes por paciente y utilidades por paciente.

Ítem		Mirabegrón	Antimuscarínicos
Persistencia del tratamiento	Media	69,37 €	38,71 €
	DE	27,40 €	25,74 €
	LI IC95%	25,16 €	5,04 €
	LS IC95%	129,92 €	101,69 €
	Diferencia	-	-30,66 €
Cambio de fármaco	Media	75,33 €	84,48 €
	DE	14,71 €	14,24 €
	LI IC95%	47,69 €	56,14 €
	LS IC95%	104,22 €	110,67 €
	Diferencia	-	9,15 €
Consultas adicionales	Media	95,21 €	105,88 €
	DE	48,02 €	50,35 €
	LI IC95%	20,83 €	24,52 €
	LS IC95%	204,50 €	217,15 €
	Diferencia	-	10,67 €
Test urodinámicos adicionales	Media	108,68 €	121,56 €
	DE	31,75 €	32,08 €
	LI IC95%	54,77 €	64,47 €
	LS IC95%	176,89 €	187,83 €
	Diferencia	-	12,88 €
Antimuscarínico adicional	Media	15,42 €	17,25 €
	DE	4,57 €	4,63 €
	LI IC95%	7,66 €	9,02 €
	LS IC95%	25,24 €	26,80 €
	Diferencia	-	1,83 €
Cirugía	Media	0,20 €	0,23 €
	DE	0,07 €	0,07 €
	LI IC95%	0,09 €	0,11 €
	LS IC95%	0,35 €	0,37 €
	Diferencia	-	0,02 €
Pañales	Media	72,00 €	80,46 €
	DE	23,67 €	24,11 €
	LI IC95%	33,77 €	39,76 €
	LS IC95%	124,77 €	132,48 €
	Diferencia	-	8,45 €
Depresión	Media	578,73 €	646,71 €
	DE	189,28 €	192,85 €
	LI IC95%	269,35 €	317,05 €
	LS IC95%	996,52 €	1.058,14 €
	Diferencia	-	67,98 €
Infección urinaria	Media	3,53 €	3,95 €
	DE	1,16 €	1,18 €
	LI IC95%	1,66 €	1,95 €
	LS IC95%	6,12 €	6,50 €
	Diferencia	-	0,42 €
<b>Costes totales por paciente</b>	Media	1.018,48 €	1.099,22 €
	DE	340,64 €	345,24 €
	LI IC95%	460,99 €	518,06 €
	LS IC95%	1.768,54 €	1.841,63 €
	Diferencia	-	<b>80,74 ± 4,61 €</b>
	Prob. de ahorro	100%	0%
Pérdida de AVACs por paciente	-	0,1281	0,1432
<b>Ganancia de AVACs por paciente</b>	-	<b>0,0151 ± 0,0007</b>	-

Las diferencias positivas indican ahorro en euros o ganancia de AVAC con mirabegrón en comparación con los fármacos anti-muscarínicos. A la inversa las diferencias negativas.

AVAC: años de vida ajustados por calidad; DE: desviación estándar; LI IC95%, LS IC 95%: límites inferior y superior del intervalo de confianza del 95%; Prob.: probabilidad.

las cuotas de ventas de envases, el número de unidades por envase y el número de unidades diarias por paciente según las dosis aprobadas, se calculó el número teórico de envases que consumiría un paciente en un año. Considerando una persistencia anual del tratamiento del 20,2% para mirabegrón y del 10,2% para los AM (24) y una probabilidad de cambio de fármaco del 26,1% en caso de un control insuficiente de los síntomas de la VH (28-30) se estimaron los valores de la población con VH.

## RESULTADOS

### Análisis por paciente

#### • Caso base

Los resultados del caso base del análisis, se muestran en la Tabla III. Gracias a la mayor persistencia del tratamiento con mirabegrón, ligada a una ganancia de utilidades, se estima que en cada paciente tratado con mirabegrón se ganarían anualmente  $0,0151 \pm 0,0007$  AVACs por paciente, en comparación con los AM. Del mismo modo, debido a la mayor persistencia del tratamiento con mirabegrón en comparación con los AM, se producirían ahorros en relación con el cambio de fármaco, las consultas médicas y los test urodinámicos adicionales, la administración de un segundo tratamiento farmacológico, el sometimiento a cirugía o la utilización de pañales, así como por las comorbilidades (depresión, infección urinaria). Según el análisis probabilístico, con mirabegrón se produciría un ahorro anual por paciente de  $80,74 \pm 4,61$  € en comparación con los fármacos AM. La probabilidad de ahorro con mirabegrón sería del 100% (se produciría ahorro en los 1.000 pacientes de la cohorte hipotética con VH), en comparación con los AM (Tabla III y Figura 2).

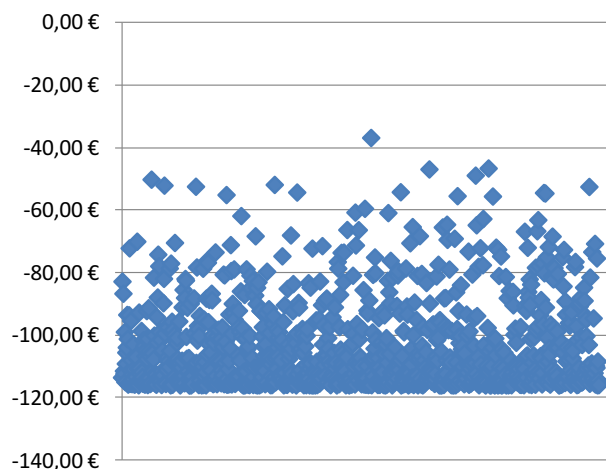


Figura 2. Probabilidad de ahorro (100%) con mirabegrón frente a los fármacos antimuscarínicos. Se realizaron 1.000 simulaciones a partir de los datos del estudio de Nazir et al. (24).

#### • Análisis de sensibilidad determinísticos

Considerando los criterios de persistencia obtenidos en el estudio observacional retrospectivo de Nazir et al. (24) después de 45, 60 y 90 días sin renovación de la prescripción, la ganancia de AVACs con mirabegrón frente a los AM sería de  $0,0186 \pm 0,0031$ ,  $0,0178 \pm 0,0044$  y  $0,0180 \pm 0,0066$ , respectivamente. El ahorro por paciente sería de  $100,78 \pm 26,05$  €,  $98,54 \pm 39,14$  € y  $102,71 \pm 60,38$  €, respectivamente (Tabla IV). El resultado del análisis (ahorros con mirabegrón frente a los AM) se mantuvo en todos los análisis de sensibilidad adicionales, con ahorros por paciente que oscilaron entre un mínimo de 67,33 € y un máximo de 93,18 € (Figura 3).

Tabla IV. Análisis de sensibilidad determinístico: resultados del análisis por paciente según el criterio de abandono del tratamiento (Nazir, 2018). Media  $\pm$  desviación estándar.

Abandono si no hay renovación de la prescripción al menos durante ...	Ahorro medio por paciente con mirabegrón vs. antimuscarínicos	Ganancia media de AVACs por paciente con mirabegrón vs. antimuscarínicos
30 días (caso base)	$80,74 \pm 4,61$ €	$0,0151 \pm 0,0007$
45 días	$100,78 \pm 26,05$ €	$0,0186 \pm 0,0031$
60 días	$98,54 \pm 39,14$ €	$0,0178 \pm 0,0044$
90 días	$102,71 \pm 60,38$ €	$0,0180 \pm 0,0066$

AVAC: año de vida ajustado por su calidad.



Figura 3. Análisis de sensibilidad determinístico: diagrama de tornado de los resultados del análisis por paciente según otras variables del modelo.

Los valores negativos y positivos indican, respectivamente, el ahorro o el coste adicional por paciente que se produciría con mirabegrón en comparación con los fármacos antimuscarínicos en los respectivos análisis de sensibilidad.

### Análisis poblacional

Desde la perspectiva del SNS, en el caso base y para una población estimada de 482.847 pacientes con VH (156.709 con mirabegrón y 326.138 con AM) (Tabla V) la sustitución hipotética de los AM por mirabegrón, generaría en el plazo de 1 año unos ahorros para el SNS de 6,6 millones de euros (IC 95% 3,9; 10,1 millones de euros). Al mismo tiempo, en el supuesto hipotético de sustitución total de los AM por mirabegrón, en 12 meses se ganarían 1.238 AVAC (IC95% 731; 1.885 AVAC) en el conjunto de la población con VH (Tabla VI).

### DISCUSIÓN

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se ve considerablemente afectada en pacientes que experimentan síntomas de VH (48). La persistencia y adherencia al tratamiento en pacientes con VH contribuyen a una mejora significativa de los síntomas y de la calidad de vida, en comparación con la no adherencia y no persistencia (49,50).

En nuestro estudio se investiga la asociación de la adherencia y persistencia al tratamiento de la VH con la mejora de la calidad de vida y el con-

Tabla V. Número estimado de pacientes en el análisis poblacional\*. Distribuciones gamma\* \*.

Población estimada de pacientes con VH tratados con	Media	DE	Alfa***	Beta***
Mirabegrón	156.709	29.646	27,94	5608,25
Solifenacina	156.870	37.607	17,40	9015,75
Fesoterodina	78.517	18.785	17,47	4494,27
Tolterodina	58.664	14.035	17,47	3357,93
Oxibutinina	32.087	7.692	17,47	1844,13
Total AM	326.138	78.120	17,43	4678,02

AM: antimuscarínicos; DE: desviación estándar; VH: vejiga hiperactiva. \*Véanse en el texto las cuotas de mercado utilizadas.

\*\*Para cualquier parámetro dado en un modelo de decisión, debe elegirse la distribución que defina la incertidumbre en ese parámetro. Cuando se dispone de datos binomiales, la distribución beta es la distribución obvia para la probabilidad. De manera similar, en el caso de los costes individuales, éstos se ajustarían a una distribución gamma. \*\*\* Los parámetros Alfa y Beta son la pendiente y la intersección con el eje y, respectivamente, de la curva de mejor ajuste (lineal) con los datos.

Tabla VI. Resultados del análisis poblacional.

Ítem	Media $\pm$ DE	IC 95%
Ahorro con mirabegrón	6.627.601 $\pm$ 1.577.146 €	3.913.227 €; 10.092.852 €
Ganancia de AVACs	1.238 $\pm$ 295	731; 1.885

Impacto económico y ganancia de AVACs que se obtendría anualmente con la sustitución de los fármacos AM con mirabegrón debido a la mayor persistencia del tratamiento con este último, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud de España. Número estimado de pacientes con VH en España: 482.847.

AM: antimuscarínicos; AVAC: año de vida ajustado por su calidad; DE: desviación estándar; VH: vejiga hiperactiva.

siguiente ahorro para el SNS, comparando mirabegrón y AM con ayuda de un modelo económico.

De acuerdo con los resultados de nuestro modelo económico, la mayor persistencia con mirabegrón tendría un impacto positivo sobre la calidad de vida de los pacientes con VH, con una ganancia anual de  $0,0151 \pm 0,0007$  AVACs por paciente, así como un impacto económico para el SNS, dando lugar a un ahorro anual por paciente de  $80,74 \pm 4,61$  € en comparación con los fármacos AM.

Contrastando nuestros resultados con estudios publicados anteriormente, cabe mencionar varios estudios españoles sobre la persistencia de los AM (23,52-55). De entre ellos, solo uno valoró el impacto económico del tratamiento con oxibutinina en comparación con mirabegrón, resultando en una similar persistencia del tratamiento (35,0 vs. 32,2%,  $p=0,294$ ), y menores costes (1.151,20 vs. 1.809,60€,  $p<0,001$ ) (53). En el estudio de Nazir et al. (24), la tasa de persistencia del tratamiento con mirabegrón fue del 20,2% y del 3,2% con oxibutinina. La diferencia de persistencia entre ambos estudios se podría atribuir a las definiciones de abandono de tratamiento, siendo de al menos 30 días sin renovación de la prescripción en el estudio de Nazir et al. (24), mientras que en el estudio observacional de Sicras et al. (53) se consideraron los siguientes supuestos: (i) se produce el cambio a otro principio activo; o (ii) se añade otro fármaco (combinación); o (iii) transcurren  $\geq 60$  días sin renovar la medicación y  $\geq 2$  recetas. Siguiendo la definición de abandono de tratamiento de Nazir et al. (24) en nuestro modelo económico, cabría destacar esta elección conservadora en nuestro análisis.

En otro estudio publicado recientemente se analizó el coste-efectividad del tratamiento de la VH en España con oxibutinina transdérmica comparado con el resto de los AM y mirabegrón (55). En este modelo se incluyeron datos sobre la persistencia de

oxibutinina de un estudio observacional con una muestra de 105 pacientes (55). Sin embargo, los datos de persistencia de los tratamientos comparados fueron estimados a partir de estudios seleccionados, utilizando criterios insuficientemente descritos y asumiendo una tasa muy alta de abandono por efectos adversos (85%).

A diferencia de los estudios españoles (23,52,53) mencionados, en los cuales los datos de persistencia son más altos comparado con otros estudios publicados (17-22,24), caben destacar los parámetros contribuyentes a la diversidad en resultados en comparación con los resultados de persistencia de Nazir et al. (24)

El estudio observacional de Nazir et al. (24) abarcó una amplia muestra de 1.798 pacientes reales españoles, recogida en la base de datos CegeDim, que contiene información de las historias clínicas de aproximadamente 1 millón de pacientes atendidos tanto en atención primaria como hospitalaria en nuestro país a diferencia de los estudios de Sicras et al. (23,52,53) que se realizaron en una o dos regiones.

Por otra parte, un análisis de sensibilidad realizado en el estudio de Nazir et al. (24) sugiere que la utilización de periodos prolongados (de 45, 60 o 90 días) para definir los resultados de abandono del tratamiento daría lugar a mayores tasas de persistencia. A este respecto, uno de los estudios de Sicras et al. (52) utilizó un periodo muy prolongado para definir el abandono del tratamiento (52 semanas sin renovación de la prescripción) en comparación con el estudio de Nazir et al. (24) (periodo de al menos 30 días sin renovación de la prescripción en el caso base). En otro de los estudios españoles previamente publicados (56), se incluyeron pacientes con VH entre 20 y 64 años de edad que eran trabajadores activos; por lo tanto, es posible que estos pacientes tuvieran un mejor nivel de salud o un me-

por control de los síntomas en comparación con la población de pacientes del estudio de Nazir et al. (24), que se seleccionaron utilizando criterios menos estrictos (24,56).

En la valoración de los resultados de nuestro modelo debemos tener en cuenta tanto las posibles limitaciones como sus consistencias.

La metodología utilizada se basó en un análisis probabilístico con simulación de Monte Carlo de segundo orden (25) en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes con VH. Esta metodología permitió analizar tanto la variabilidad individual en la evolución de los pacientes, como la incertidumbre de los parámetros del modelo (probabilidades, costes, utilidades), así como estimar la confianza en los resultados obtenidos mediante IC 95% (51). Por ello, debe recordarse que se trata de un modelo teórico que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad en el que deben asumirse una serie de premisas que se revisan a continuación.

El modelo económico se realizó mediante un análisis probabilístico, que incluyó 41 variables, generando un resultado muy robusto, con una probabilidad de ahorro con mirabegrón frente a los AM del 100% en el caso base. El sentido del resultado del caso base se confirmó en los análisis que consideraron el abandono del tratamiento después de 45, 60 y 90 días sin renovación de la prescripción, así como en los demás análisis de sensibilidad determinísticos. Siguiendo una posición conservadora, en nuestro análisis solamente se han modelizado los costes asociados a dos efectos adversos (depresión e infección del tracto urinario) derivados del abandono del tratamiento de la VH. No obstante, éstos son probablemente los efectos adversos de mayor relevancia clínica y económica en los pacientes que abandonan el tratamiento farmacológico de la VH (34). La sequedad de boca, aun siendo la causa más frecuente de abandono del tratamiento, no tiene impacto económico en España a diferencia de otros países europeos (57). Esta limitación se debe a que en el estudio español de Nazir et al. (24) no se recogieron las causas de abandono del estudio, motivo por el cual no fue posible incluir en el modelo los posibles costes de los efectos adversos causantes del abandono.

Finalmente, algunas de las asunciones del modelo, en concreto el uso de determinados recursos sanitarios, se realizaron de acuerdo con la experiencia de los expertos clínicos españoles por no disponerse de datos publicados, lo que puede introducir un elemento de variabilidad e imprecisión en el modelo. Los expertos clínicos valoraron en el paciente que abandona el tratamiento la probabilidad de

rescate con toxina botulínica o neuromodulación de raíces sacras, las consultas extraordinarias al médico de atención primaria o al médico especialista, así como el uso de pañales en el paciente que prosigue el tratamiento o que lo abandona, el porcentaje de pacientes con VH que utiliza pañales y de éstos el porcentaje de pacientes que usa pañales financiados por el SNS. A este respecto, debe tenerse en cuenta que el uso de pañales puede aumentar a consecuencia de los efectos adversos que obligan al abandono del tratamiento de la VH, pudiendo reducirse parcialmente o totalmente en los pacientes que reciben un adecuado tratamiento de los síntomas de la VH.

De cara al desarrollo de futuras investigaciones, sería de gran interés la inclusión del impacto económico y de la calidad de vida en los objetivos de futuros estudios observacionales. Como ejemplo cabría mencionar el reciente estudio BELIEVE (22) que incluyó 862 pacientes con VH y se observó una persistencia del tratamiento con mirabegrón del 53,8% en los pacientes tratados durante 12 meses. Sería de esperar, que este mejor dato de persistencia con mirabegrón, resultara en ahorros en futuros modelos económicos que pudieran llevarse a cabo.

## CONCLUSIONES

Según el presente modelo probabilístico, la mayor persistencia del tratamiento con mirabegrón, que duplica la de los AM, tendría un considerable impacto económico en el sistema sanitario español y sobre la calidad de vida de los pacientes con VH.

## CONFLICTO DE INTERESES

Salvador Arlandis Guzmán y Miguel Ángel Jiménez Cidre percibieron honorarios en relación con el presente estudio.

Darío Rubio Rodríguez es Consultor Sénior de Health Value, empresa que ha percibido honorarios en relación con el presente estudio.

Carlos Rubio Terrés es Director de Health Value, empresa que ha percibido honorarios en relación con el presente estudio.

Nuria Blanco trabaja en el Departamento Médico de Astellas Pharma España.

Margarita Landeira trabaja en el Departamento de HEOR de Astellas Pharma Europe Ltd.

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

AVAC	El AVAC (QALY, quality-adjusted life-year en inglés) es una medida de efectividad que mide al mismo tiempo la cantidad y la calidad de vida. Los años de vida son ajustados de acuerdo con la utilidad (cómo percibe el paciente su calidad de vida en un determinado estado de salud). Esta utilidad puede oscilar entre el valor 0 (que indica la muerte o un estado de salud equivalente) y el valor 1 (que indica el mejor estado de salud posible).
Análisis de sensibilidad	Los análisis de sensibilidad se realizan para comprobar la "robustez" o estabilidad del resultado del caso base, mediante la variación sistemática de las principales variables del estudio económico. Las principales variables que se someten a análisis de sensibilidad son los costes, las variables de eficacia y las utilidades. Los análisis de sensibilidad pueden ser determinísticos, modificando en cada análisis una sola variable, o bien probabilísticos, modificando todas las variables a la vez, mediante simulaciones de Monte Carlo.
Caso base	Análisis principal del modelo económico, en el que se incluyen los valores más probables y/o los valores medios de las variables.
Diagrama de tornado	Representación gráfica de todos los resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos.
Perspectiva del análisis del Sistema Nacional de Salud	Solo se consideran los costes directos sanitarios (no se incluyen los costes directos no sanitarios -los gastos de bolsillo del paciente, por ejemplo de transporte- ni los costes indirectos -por ejemplo, los costes por pérdida de jornadas laborales-).
Simulación de Monte Carlo	La simulación de Monte Carlo es un análisis probabilístico que realiza repetidos cálculos al azar en cada paciente de una cohorte hipotética. En cada cálculo el paciente sigue una evolución diferente y toma diferentes valores de costes, utilidades y probabilidades de transición, que se ajustan generalmente a distribuciones Log-Normal, Gamma y Beta, respectivamente.

## BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS

- Haylen BT, De Ridder R, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. Standardisation and Terminology Committees IUGA and ICS, Joint IUGA / ICS Working Group on Female Terminology. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):4-20.
- Castro D, Espuña M, Prieto M, Badía X. Prevalencia de vejiga hiperactiva en España: estudio poblacional. *Arch Esp Urol.* 2005; 58: 131-8.
- García MJ, Brenes FJ. Diagnóstico y manejo de pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva en las consultas de urología y atención primaria en España. *Arch. Esp. Urol.* 2007; 60: 15-21.
- Martínez E, Ruiz JL, Gómez L, Ramírez M, Delgado F, Rebollo P, et al; Grupo de Estudio Cooperativo EPICC. Prevalencia de incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva en la población española: resultados del estudio EPICC. *Actas Urol Esp.* 2009; 33: 159-66.
- Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. Guías EAU sobre incontinencia urinaria. *Actas Urol Esp.* 2011; 35: 373-88.
- Coyne KS, Payne C, Bhattacharyya SK, Revicki DA, Thompson C, Corey R, et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value Health* 2004; 7: 455-63.
- Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2005; 48: 5-26.

8. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2008; 54: 543-62.
9. Betmiga 25 mg/50 mg prolonged-release tablets. Summary of Products Characteristics. Astellas Pharma Europe B.V. Archivo de Astellas Pharma, 2012. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002388/WC500137309.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf). (consulta: 10/09/2018).
10. Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziars 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; 65: 755-65.
11. Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballéa S, et al. Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018; 74: 324-33.
12. Farmaindustria. Plan de adherencia al tratamiento. Uso responsable del medicamento. Madrid: 2016. Disponible en URL: <http://www.farmaindustria.es/adherencia/wp-content/uploads/sites/6/2016/11/farmaindustria-plan-de-adherencia.pdf?v=2017> (consulta: 10/09/2018).
13. González-Juanatey JR, Luis-Yagüe JR, del Barrio J, Paris F, Álvarez P, Restovic G. Análisis del impacto económico de la mejora de la adherencia en pacientes en prevención secundaria tras evento cardiovascular en España. P84. Jornadas de la Asociación de Economía de la Salud, 2017. Disponible en URL: <http://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2017/09/Poster-84-AES-2017-08-22.pdf> (consulta: 10/09/2018).
14. Gómez F, Luis-Yagüe JR, Paris F, Álvarez P, Restovic G. Análisis del impacto económico de la mejora de la adherencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). P85. Jornadas de la Asociación de Economía de la Salud, 2017. Disponible en URL: <http://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2017/09/Poster-85-AES-2017-08-22.pdf> (consulta: 10/09/2018).
15. Baena V, Blasco P, Cózar-Olmo JM, Díez-Itza I, España M. Libro Blanco de la carga socioeconómica de la incontinencia urinaria en España. Madrid, Junio de 2017. Disponible en URL: <http://weber.org.es/wp-content/uploads/2017/10/Libro-Blanco-de-la-Carga-Socioeconómico-de-la-Incontinencia-Urinaria-en-España.pdf>. (consulta: 10/09/2018).
16. Ribera JM, Gil V, Valdés C. Análisis nacional de la adherencia al tratamiento en patologías crónicas. Resultados descriptivos: vejiga hiperactiva. Madrid: Observatorio de la Adherencia al Tratamiento, 2017.
17. Wagg A, Franks B, Ramos B, Berner T. Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada. *Can Urol Assoc J.* 2015; 9: 343-50.
18. Nitti VW, Rovner ES, Franks B, Muma GN, Berner T, Fan A, et al. Persistence With Mirabegron Versus Tolterodine in Patients With Overactive Bladder. *Am J Pharm Benefits.* 2016; 8: e25-e33.
19. Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guelfucci F, et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol.* 2017; 72: 389-99.
20. Kato D, Uno S, Van Schyndle J, Fan A, Kimura T. Persistence and adherence to overactive bladder medications in Japan: A large nationwide real-world analysis. *Int J Urol.* 2017; 24: 757-64.
21. Wagg AS, Foley S, Peters J, Nazir J, Kool-Houweling L, Scrine L. Persistence and adherence with mirabegron vs antimuscarinics in overactive bladder: Retrospective analysis of a UK General Practice prescription database. *Int J Clin Pract.* 2017; 71 (10).
22. Freeman R, Foley S, Rosa Arias J, Vicente E, Grill R, Kachlirova Z, et al. Mirabegron improves quality-of-life, treatment satisfaction, and persistence in patients with overactive bladder: a multi-center, non-interventional, real-world, 12-month study. *Curr Med Res Opin.* 2017; 18: 1-9.
23. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ruiz-Torrejón A, Sáez-Zafra M, Coll-de Tuero G. Persistence and concomitant medication in patients with overactive bladder treated with antimuscarinic agents in primary care. An observational baseline study. *Actas Urol Esp.* 2016; 40: 96-101.
24. Nazir J, Hakimi Z, Guelfucci F, Khemiri A, Fatoye F, Blázquez AMM, et al. A retrospective study of treatment persistence and adherence to mirabegron versus antimuscarinics, for the treatment of overactive bladder in Spain. *BMC Urol.* 2018; 18: 76.
25. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford, UK: Oxford University Press; 2006.
26. Isla D, De Castro J, Juan O, Grau S, Orofino J, Gordo R, et al. Costs of adverse events associated with erlotinib or afatinib in first-line treatment of advanced EGFR-positive non-small cell lung cancer. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016; 9: 31-8.
27. Kim TH, Lee KS. Persistence and compliance with medication management in the treatment of overactive bladder. *Investig Clin Urol.* 2016; 57: 84-93.
28. Aballéa S, Maman K, Thokagevistik K, Nazir J, Odeyemi IA et al. Cost effectiveness of mirabegron compared with tolterodine extended release for the treatment of adults with overactive bladder in the United Kingdom. *Clin Drug Investig.* 2015; 35: 83-93.
29. Nazir J, Maman K, Neine ME, Briquet B, Odeyemi IA et al. Cost-effectiveness of mirabegron compared with antimuscarinic agents for the treatment of adults with overactive bladder in the United Kingdom. *Value Health.* 2015; 18: 783-90.
30. Odeyemi IA, Dakin HA, O'Donnell RA, et al. Epidemiology, prescribing patterns and resource use associated with overactive bladder in UK primary care. *Int J Clin Pract.* 2006; 60: 949-58.
31. Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro-Artieda R, Agudo-Jodar A, Ruiz-Torrejón A, Ibáñez-Nolla J, et al. Health economics perspective of fesoterodine, tolterodine or solifenacin as first-time therapy for overactive

- bladder syndrome in the primary care setting in Spain. *BMC Urol.* 2013; 13: 51.
32. Asociación Americana de Urología (AUA). Guía Urodinámica del adulto 2012. Pocket Guideline. Julio-Agosto 2013. Nº 10.
  33. Nazir J, Posnett J, Walker A, Odeyemi IA, Hakimi Z, Graham A. Economic evaluation of pharmacological treatments for overactive bladder from the perspective of the UK National Health Services. *J Med Econ.* 2014; 18: 390-7.
  34. Arlandis-Guzman S, Errando-Smet C, Trocio J, Arumi D, Rejas J. Cost-effectiveness analysis of antimuscarinics in the treatment of patients with overactive bladder in Spain: a decision-tree model. *BMC Urol.* 2011;11:9.
  35. Ko Y, Malone DC, Armstrong EP. Pharmacoeconomic evaluation of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Pharmacotherapy.* 2006; 26: 1694-702.
  36. Perk S, Wielage RC, Campbell NL, Klein TM, Perkins A, Posta LM, et al. Estimated Budget Impact of Increased Use of Mirabegron, A Novel Treatment for Overactive Bladder. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016; 22: 1072-84.
  37. Salvador-Carulla L, Bendeck M, Fernández A, Alberti C, Sabes-Figuera R, Molina C, et al. Costs of depression in Catalonia (Spain). *J Affect Disord.* 2011; 132: 130-8.
  38. Sicras-Mainar A, Maurino J, Cordero L, Blanca-Tamayo M, Navarro-Artieda R. Assessment of pharmacological strategies for management of major depressive disorder and their costs after an inadequate response to first-line antidepressant treatment in primary care. *Ann Gen Psychiatry.* 2012; 11: 22.
  39. Guía de buena práctica clínica en Geriátría. infecciones urinarias. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología/SEIMC. Disponible en URL: <https://www.segg.es/download.asp?file=media/descargas/guiaInfeccionesUrinarias.pdf> (consulta: 10/09/2018).
  40. López-Fando L, Jiménez MA, Esteban M, Prieto L, Arlandis S, Franco A, et al. Análisis del coste del abordaje diagnóstico de vejiga hiperactiva idiopática en mujeres en España. *Rev Esp Econ Salud.* 2016; 11: 168-77.
  41. Suministro de apósitos absorbentes (pañales) con destino al Hospital Insular (Expediente 003/2010). Disponible en URL: <http://cabildodelanzarote.com/tema.asp?sec=Perfil%20del%20Contratante&IdTema=225&IdCont=5918> (consulta: 10/09/2018).
  42. BotPlus 2.0. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx> (consulta: 26/02/2018).
  43. Listado de medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010. Febrero de 2017. Disponible en URL: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/DeduccionesFebrero2017.pdf> (consulta: 10/04/2018).
  44. Aportación al pago de medicamentos por receta en el SNS. Disponible en URL: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/aportacionRecetaSNS.pdf> (consulta: 10/04/2018).
  45. Bermingham SL, Ashe JF. Systematic review of the impact of urinary tract infections on health-related quality of life. *BJU Int.* 2012; 110: E830-6.
  46. Ellis AK, Verma S. Quality of life in women with urinary tract infections: is benign disease a misnomer? *J Am Board Fam Pract.* 2000; 13: 392-7.
  47. Cuotas de mercado. G04D4 PRD INCONTINENCIA URINARIA. Archivo de Astellas Pharma, URO\_2019\_0003\_ES.
  48. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World journal of urology.* 2003; 20: 327-36.
  49. Andy UU, Arya LA, Smith AL, Propert KJ, Bogner HR, Colavita K, et al. Is self-reported adherence associated with clinical outcomes in women treated with anticholinergic medication for overactive bladder? *Neurourol Urodyn.* 2015; 35: 738-42.
  50. Kim TH, Choo MS, Kim YJ, Koh H, Lee KS. Drug persistence and compliance affect patient-reported outcomes in overactive bladder syndrome. *Qual Life Res.* 2016; 25:2021-9.
  51. Rubio-Terrés C, Rubio-Rodríguez D. Probabilistic Analysis: Sensitivity Analysis or Main Result? (Editorial). *Pharmacoeconomics: open access.* 2016; 1: 2. <http://dx.doi.org/10.4172/pe.1000e102>.
  52. Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro-Artieda R, Aguado-Jodar A, Ruiz-Torrejón A, Ibáñez-Nolla J, et al. Antimuscarinic persistence patterns in newly treated patients with overactive bladder: a retrospective comparative analysis. *Int Urogynecol J.* 2014; 25: 485-92.
  53. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ruiz-Torrejón A, Sáez M, Coll-de Tuero G, Sánchez L. Estudio observacional retrospectivo multicéntrico de pacientes con vejiga hiperactiva en tratamiento con mirabegron y oxibutinina en condiciones de práctica clínica habitual. *Semergen.* 2017; 43: 277-88.
  54. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ruiz-Torrejón A, Saez-Zafra M, Coll-de Tuero G: Impact of Loss of Work Productivity in Patients with Overactive Bladder Treated with Antimuscarinics in Spain: Study in Routine Clinical Practice Conditions. *Clin Drug Invest.* 2015;35:795-805.
  55. Vozmediano-Chicharro R, Blasco Hernández P, Madurga-Patuel B. Tolerability, persistence and satisfaction. Retrospective cohort study in patients with overactive bladder syndrome treated with transdermal Oxybutynin under Standard Clinical practice. *OSCAR Study. Arch Esp Urol.* 2017; 70: 561-9.
  56. Crespo C, Blasco P, Guigini M, Galván J. Clinical and Economic Evaluation of Transdermal Oxybutynin in the Treatment of Overactive Bladder in Spain. *JHEOR.* 2018; 5: 194-205.
  57. Egan G. Fesoterodine. A Novel Anti-Muscarinic: Predictably Dogmatic. The University of British Columbia, Vancouver, Canada. Feb 9th, 2012. Disponible en URL: [https://wiki.ubc.ca/images/7/7d/Greg\\_Egan.pdf](https://wiki.ubc.ca/images/7/7d/Greg_Egan.pdf) (consulta: 08/03/2019).