

COSTE-EFECTIVIDAD DE MIRABEGRÓN Y LOS ANTIMUSCARÍNICOS EN PACIENTES CON VEJIGA HIPERACTIVA

Salvador Arlandis-Guzmán¹, Francisco Brenes-Bermúdez², Miguel A. Jiménez-Cidre³, Darío Rubio-Rodríguez⁴, Carlos Rubio-Terrés⁴, Ana M^a Mora⁵ y Aurea Duran⁶.

¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

²Área Básica de Salud Llefiá, Badalona. España.

³Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

⁴Health Value. Madrid. España.

⁵Astellas Pharma. Madrid. España.

⁶Astellas Pharma Europe Ltd. Chertsey. Reino Unido.

Resumen.- **OBJETIVO:** Evaluar el coste-efectividad de mirabegrón frente a los fármacos antimuscarínicos tolterodina, solifenacina y fesoterodina, en el tratamiento sintomático de la urgencia, el aumento de la frecuencia miccional y la incontinencia de urgencia en los pacientes con vejiga hiperactiva (VH).

MÉTODOS: Modelo de Markov en Excel, con un horizonte temporal de 5 años, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud y de la sociedad. La efec-

tividad clínica se obtuvo de un ensayo clínico frente a tolterodina y de un metaanálisis. Los costes unitarios se obtuvieron de fuentes españolas. La efectividad de los tratamientos se midió como años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC). Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

RESULTADOS: Para el horizonte temporal de 5 años, el coste incremental por paciente con mirabegrón 50 mg frente a tolterodina es de 195,52 € y 157,42 €, desde las perspectivas del Sistema Nacional de Salud (SNS) y social, respectivamente, con una ganancia de 0,0127 AVAC con mirabegrón. El coste de ganar un AVAC con mirabegrón frente a tolterodina sería de 15.432 € y de 12.425 €, respectivamente. La probabilidad de que mirabegrón sea coste-efectivo frente a tolterodina, sería del 70% y del 71%, respectivamente. Para el SNS, la probabilidad de coste-efectividad de mirabegrón frente a solifenacina 5 y 10 mg sería del 84% y del 84,5%, respectivamente y en comparación con fesoterodina 4 y 8 mg sería del 96% y 98%, respectivamente.

CONCLUSIONES: El tratamiento de los pacientes con VH con mirabegrón 50 mg es probablemente coste-efectivo en comparación con el tratamiento con antimuscarínicos.

CORRESPONDENCIA



Aurea Duran
Astellas Pharma Europe Ltd.
2000 Hillswood Dr, Lyne,
Chertsey KT16 6OPS (Reino Unido)

aurea.duran@astellas.com

Aceptado para publicar: 11 de febrero 2018

Palabras clave: Mirabegrón. Antimuscarínicos. Tolterodina. Solifenacina. Fesoterodina. Vejiga hiperactiva. Coste-efectividad.

Summary.- *OBJECTIVE:* To evaluate the cost-effectiveness of mirabegron in comparison to the antimuscarinic drugs tolterodine, solifenacin and fesoterodine, in the treatment of urgency, increased micturition frequency and urinary incontinence in patients with overactive bladder (OAB).

MATERIAL AND METHODS: A Markov model in Excel, with a time horizon of 5 years was developed from the National Health System and societal perspective. Clinical effectiveness was estimated from a clinical trial (SCORPIO) and a network meta-analysis. Unit costs were obtained from Spanish sources. The effectiveness of the treatments was measured as quality adjusted life-years (QALY). Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed.

RESULTS: For the 5-year time horizon, the incremental cost per patient with mirabegron 50 mg versus tolterodine was € 195.52 and € 157.42, from the National Health System (NHS) and societal perspectives respectively, with a gain of 0.0127 QALY with mirabegron. Consequently, the cost of gaining a QALY with mirabegron versus tolterodine was 15,432 € and 12,425 € respectively. The probability that mirabegron would be cost-effective at a willingness to pay threshold of € 30,000 was: 70% (NHS) and 71% (society) versus tolterodine; 94% (NHS and society) versus solifenacin 5 mg; 84% (NHS) and 84.5% (society) versus solifenacin 10 mg; 96% (NHS and society) versus fesoterodine 4 mg; 98% (NHS) and 99% (society) versus fesoterodine 8 mg. The highest probability that mirabegron would be cost-effective at a willingness to pay threshold of € 20,000 and € 25,000 per QALY gained, is obtained versus fesoterodine 4 mg and 8 mg from both NHS and society perspectives.

CONCLUSIONS: The treatment of patients with OAB with mirabegron 50 mg is likely to be cost-effective compared to treatment with antimuscarinics.

Keywords: Mirabegrón. Antimuscarinic. Tolterodine. Solifenacin. Fesoterodine. Overactive bladder. Cost-effectiveness.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Vejiga Hiperactiva (VH) fue 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). Los datos de prevalencia de VH son muy variables (3). En un estudio epidemiológico publicado en España en 2009, se registró una prevalencia de VH y/o incontinencia urinaria cercana al 10% en mujeres de 25 a 64 años y de aproximadamente el 5% en hombres de 50 a 64 años y por encima del 50% en mayores de 65 años de ambos sexos (4).

La VH va acompañada de un conjunto de síntomas (urgencia, aumento de frecuencia, incontinencia urinaria de urgencia, nocturia) que tienen un efecto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes afectados (5,6).

A pesar de la alta prevalencia de la VH y de su significativo impacto sobre la calidad de vida, hasta el 73% de los que acuden al médico no son tratados con fármacos, y hasta un 40% de los pacientes no llegan a acudir al médico (7) por considerar que se trata de un problema natural debido al envejecimiento (8,9). Los metaanálisis de comparaciones indirectas de eficacia de los fármacos antimuscarínicos (tolterodina, solifenacina, fesoterodina) han demostrado que proporcionan beneficios clínicos considerables en la VH (10-12).

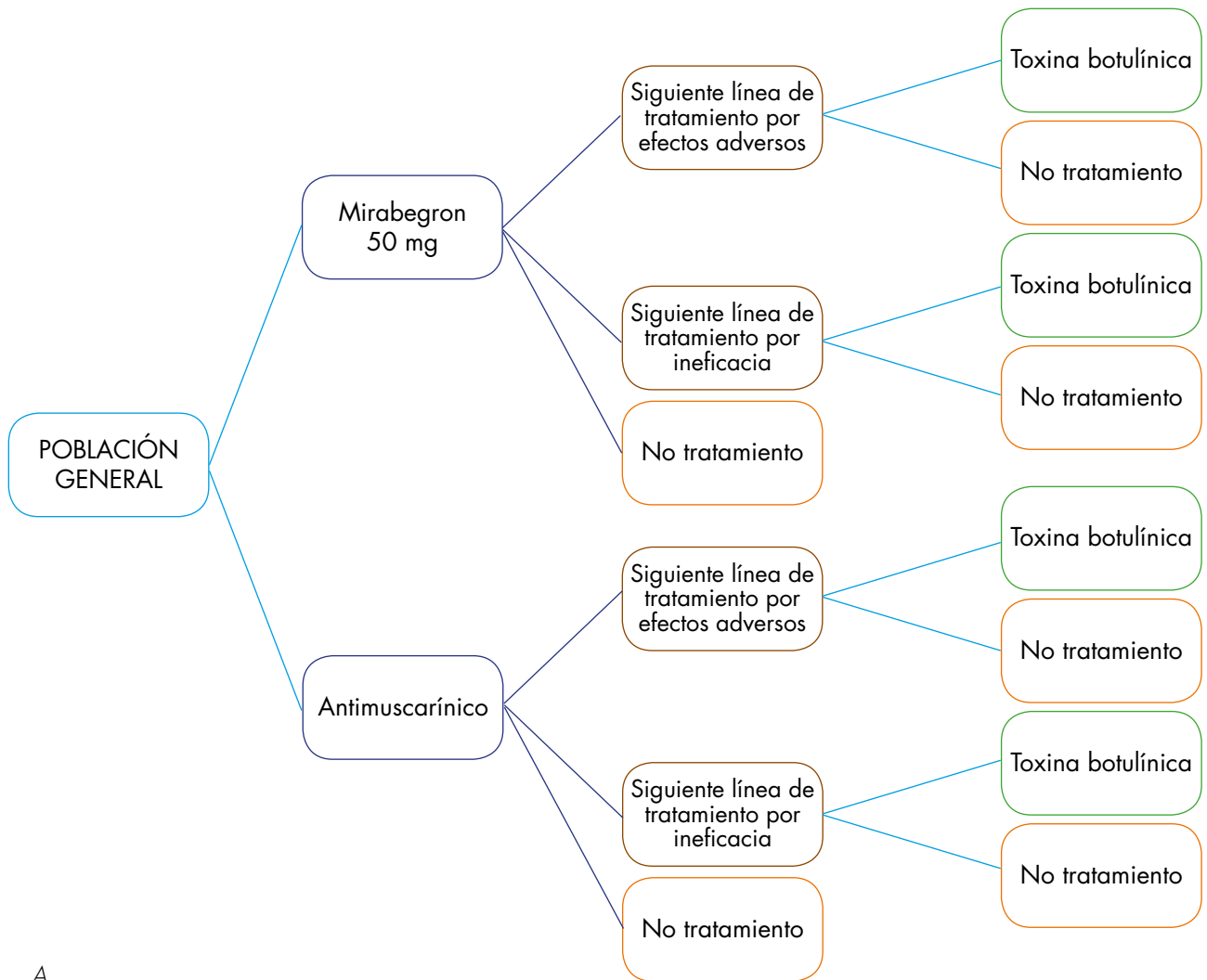
Mirabegrón es un agonista de los receptores β_3 adrenérgicos indicado en el tratamiento sintomático de la urgencia, el aumento de la frecuencia miccional y/o la incontinencia de urgencia en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva (13).

El objetivo del estudio fue evaluar, desde las perspectivas del Sistema Nacional de Salud (SNS) y de la sociedad en España, el coste-efectividad de mirabegrón en comparación con los fármacos antimuscarínicos tolterodina, solifenacina y fesoterodina, en el tratamiento sintomático de la urgencia, el aumento de la frecuencia miccional y la incontinencia de urgencia en los pacientes con VH.

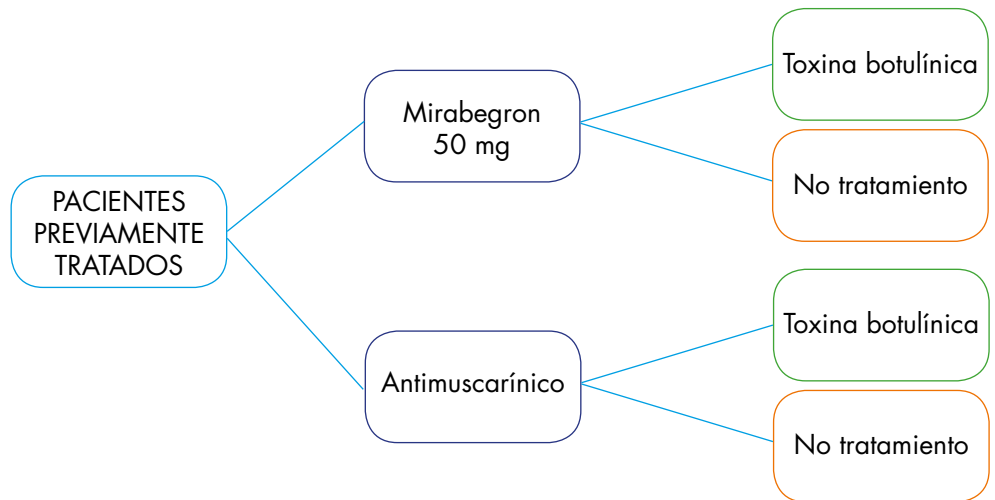
MÉTODOS

Se realizó un modelo de Markov para simular el manejo de la VH, la evolución de la enfermedad y de sus complicaciones en cohortes hipotéticas de pacientes con VH. Se estimaron los costes y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) a lo largo de 5 años en cohortes inicialmente tratadas con mirabegrón o un fármaco antimuscarínico (tolterodina, solifenacina, fesoterodina) (14,15).

Se hicieron análisis en la población general y en los pacientes previamente tratados. En ambos casos se simuló la evolución de una cohorte de pa-

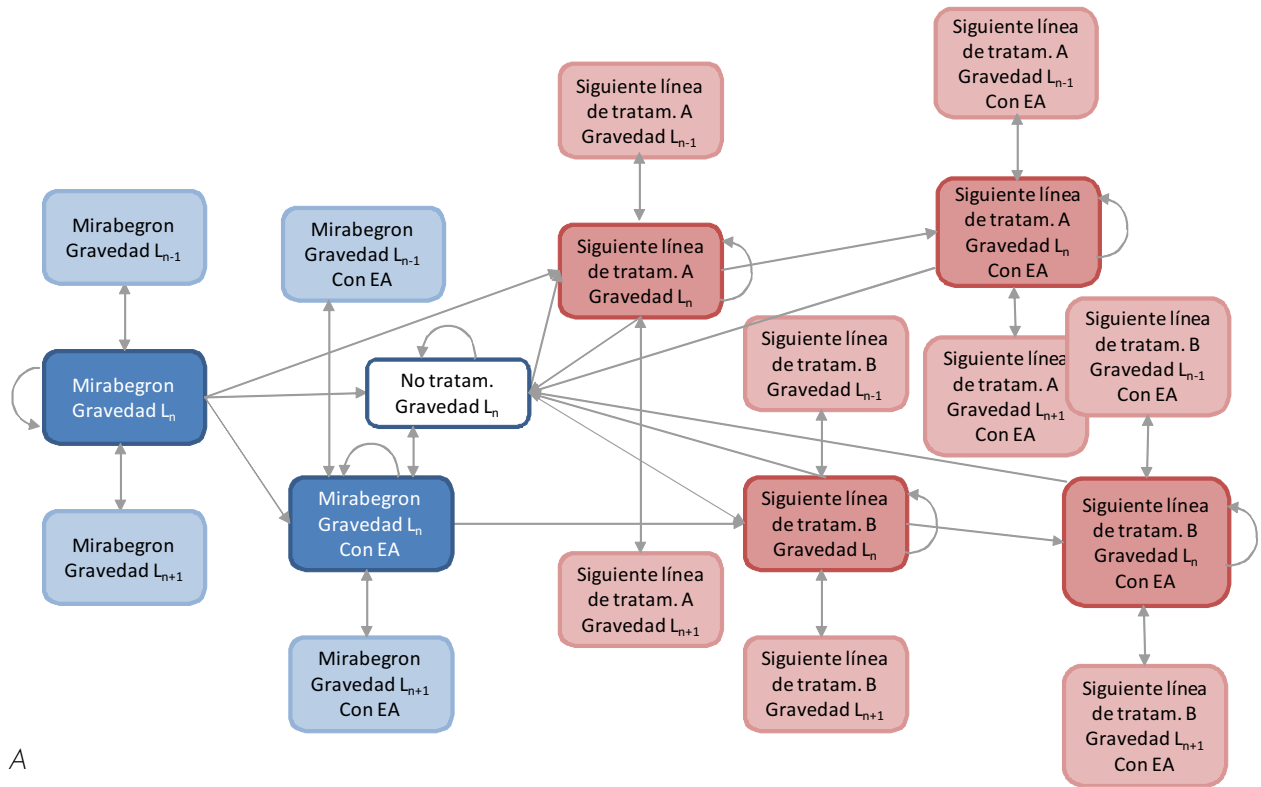


A

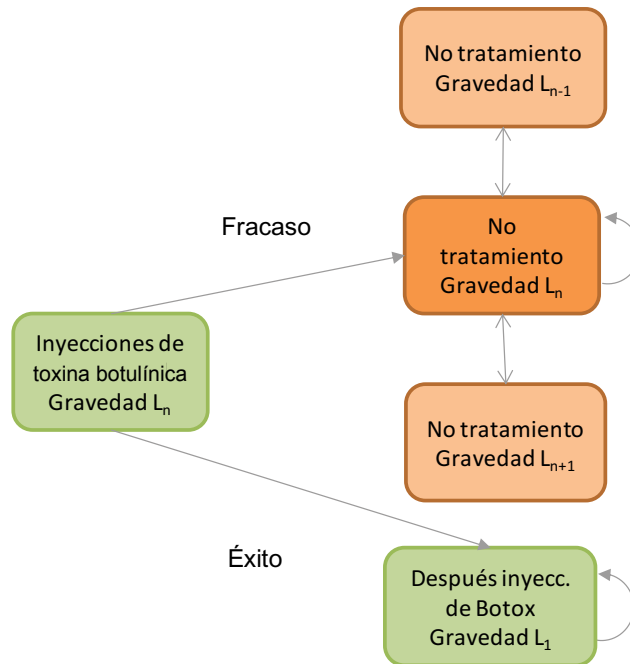


B

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de los pacientes con vejiga hiperactiva. A) Población general; B) Pacientes previamente tratados.



A



B

Figura 2. Modelo de Markov de la población con vejiga hiperactiva.
 A). Diagrama de transiciones antes de la administración de toxina botulínica.
 B). Diagrama de transiciones después de la administración de toxina botulínica.

cientes adultos (hombres y mujeres) con VH que tuvieran al menos ocho micciones y tres episodios de urgencia (sin incontinencia) en un diario miccional de tres días, durante un periodo de al menos 3 meses

(características de los pacientes del estudio SCORPIO) (16). Los algoritmos de tratamiento de la VH y la estructura del modelo se representan en las Figuras 1 y 2. En la población general con VH (Figura 1-A)

Tabla I. Gravedad inicial, probabilidad de efectos adversos, utilidades y uso de absorbentes para la incontinencia en el modelo de Markov.

Gravedad inicial de los pacientes con VH*						
Gravedad	Frecuencia miccional	Incontinencia				Referencias
1	6,30%	38,87%				16
2	30,69%	18,84%				
3	27,18%	14,64%				
4	19,46%	9,18%				
5	16,37%	18,47%				
Probabilidades de efectos adversos a las 12 semanas de tratamiento						
Boca seca	Odds ratio	Valor caso base				Referencias
Mirabegrón 50 mg	1	2,80%				16
Tolterodina 4 mg	4,168	10,70%				17
Solifenacina 5 mg	4,229	10,90%				17
Fesoterodina 4 mg	4,436	11,30%				17
Fesoterodina 8 mg	9,700	21,84%				17
Estreñimiento	Odds ratio	Valor caso base				Referencias
Mirabegrón 50 mg	1	1,60%				16
Tolterodina 4 mg	1,109	2,00%				17
Solifenacina 5 mg	2,501	3,90%				17
Fesoterodina 4 mg	1,066	1,70%				17
Fesoterodina 8 mg	1,066	1,70%				Asunción
Utilidades medias obtenidas para cada estado con VH						
Grado de incontinencia	Grado de frecuencia miccional					Referencias
	[M1]	[M2]	[M3]	[M4]	[M5]	17
[11]	0,92	0,88	0,85	0,84	0,82	
[12]	0,89	0,85	0,83	0,81	0,79	
[13]	0,87	0,83	0,80	0,78	0,77	
[14]	0,85	0,81	0,79	0,77	0,75	
[15]	0,84	0,80	0,78	0,76	0,74	
Uso de absorbentes por nivel de incontinencia*						
Gravedad incontinencia	Caso base	LI IC95%	LS IC95%			Referencias
1	0,17	0,150	0,198			16
2	0,75	0,687	0,817			
3	1,38	1,282	1,486			
4	1,89	1,745	2,039			
5	3,34	3,167	3,511			
LI IC95%: límite inferior del intervalo de confianza del 95%; LS 95%: límite superior del intervalo de confianza del 95%; VH: vejiga hiperactiva. *Datos obtenidos de la base de datos del ensayo clínico.						

los pacientes inician el tratamiento con mirabegrón (50 mg/día) o con un antimuscarínico en su dosis recomendada (tolterodina: 4 mg/día; solifenacina: 5 mg/día y 10 mg/día; fesoterodina: 4 mg/día y 8 mg/día). El tratamiento se continúa hasta los 5 años (horizonte temporal). Cada mes los pacientes pueden también cambiar a otro tratamiento (solifenacina 5 mg/día cuando no es el comparador, uno de los otros dos antimuscarínicos en caso contrario) por ineficacia o por

efectos adversos, pudiendo abandonar definitivamente el tratamiento de la VH. En el caso de fracaso de la segunda línea de tratamiento, los pacientes pueden recibir una inyección de toxina botulínica. En la población con VH previamente tratada (Figura 1-B) se asume que los pacientes no recibirán otra línea de tratamiento farmacológico después del fracaso de mirabegrón o el antimuscarínico, aunque podrían recibir una inyección de toxina botulínica (14,15).

Tabla II. Otras premisas del modelo económico. Valores del caso base e intervalos del análisis de sensibilidad.

Parámetro	Valor del caso base	Intervalo del análisis de sensibilidad	Referencias
Horizonte temporal	5 años	1 año	14 y Panel de expertos*
Probabilidad de abandono del tratamiento Sin efectos adversos Con efectos adversos	6,4% 90%	3-14,5% 30-100%	22,23 14 y Panel de expertos*
Probabilidad mensual de reinicio del tratamiento	5,6%	0-20%	Panel de expertos*
Probabilidad mensual de inyección de toxina botulínica Población general con VH Pacientes tratados previamente	0,01% 0,04%	0-0,05% 0-0,1%	Panel de expertos* Panel de expertos*
Probabilidad de éxito con toxina botulínica	76%	50-100%	24
Nº de consultas al médico de Atención Primaria	1/1**	1-3	25 y Panel de expertos*
Nº de consultas al urólogo	1,5/1***	1-3	25 y Panel de expertos*
Nº de reinyecciones de toxina botulínica si la primera tiene éxito	0,17/mes (2 al año)	0-0,34	Panel de expertos*

* Validado por el panel de expertos clínicos españoles. ** 1 inicial y 1 si hubiera cambio de tratamiento.

*** 1,5 inicial y 1 si hubiera cambio de tratamiento.

La evolución de los pacientes en el modelo se resume en la Figura 2, antes (Figura 2-A) y después (Figura 2-B) de la administración de la toxina botulínica. El modelo tiene en cuenta los niveles de gravedad de los dos síntomas de VH con mayor relevancia clínica (frecuencia miccional e incontinencia), impacto sobre la calidad de vida, la utilización de absorbentes y, en el caso del análisis desde la perspectiva social, la pérdida de productividad laboral. El modelo también contabiliza la presencia o ausencia de efectos adversos (sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento) que determinan tanto la calidad de vida como la probabilidad de cambiar el tratamiento o interrumpirlo (14,15).

Las principales premisas del modelo se resumen en la Tabla I. La gravedad inicial de los pacientes con VH y las probabilidades de transición entre los diferentes niveles de frecuencia de micción y entre los niveles de incontinencia con mirabegrón y tolterodina, se obtuvieron del estudio SCORPIO (16) (Tabla I).

La eficacia y la toxicidad de los tratamientos se obtuvo de dicho ensayo clínico (16) frente a tolterodina (control activo) y de un metaanálisis de comparaciones indirectas del tipo MTC (*mixed treatment*

comparison) para la comparación con solifenacina y fesoterodina, en el que no se observaron diferencias significativas de eficacia entre los tratamientos (17). Ésta se midió como años de vida ajustados por la calidad de vida (AVAC), considerando el impacto sobre la misma de los síntomas de la VH (frecuencia miccional y episodios de incontinencia) (Tabla I).

Los instrumentos genéricos de medición de la calidad de vida relacionada con la salud pueden carecer de la sensibilidad necesaria para detectar el impacto de la mejoría en los síntomas de la VH (18-20). Por este motivo, las utilidades de los estados de Markov se obtuvieron en los pacientes del estudio SCORPIO (16) mediante un instrumento específico para la medición de la calidad de vida del paciente con VH, el *overactive bladder questionnaire* (OAB-q) para 5 dimensiones (OAB-5D) (14,21).

El análisis se hizo desde la perspectiva del SNS (considerando los costes directos sanitarios: adquisición de mirabegrón y antimuscarínicos, consultas al médico de atención primaria y al especialista, absorbentes para incontinencia e inyecciones de toxina botulínica) y de la sociedad (incluyendo también los costes indirectos por absentismo laboral). La utilización de absorbentes se calculó para los distin-

Tabla III. Costes unitarios del modelo (€ de 2016).

Recursos	Item	Coste (€)	Referencias
Coste mensual de los fármacos (PVPiva)*	Mirabegrón 50 mg (30 comprimidos)	45,12	26
	Tolterodina ER 4 mg (28 comprimidos)	28,58	
	Oxibutinina 10 mg (60 comprimidos)	4,15	
	Solifenacina 5 mg (30 comprimidos)	50,03	
	Solifenacina 10 mg (30 comprimidos)	80,05	
	Fesoterodina 4 mg (28 comprimidos)	47,64	
	Fesoterodina 8 mg (28 comprimidos)	76,23	
	3ª línea A1	50,03	Se asume igual precio que solifenacina 5 mg
	3ª línea A2		
	3ª línea B1		
3ª línea B2			
Absorbentes	Coste unitario del absorbente	0,39	27
Consultas médicas	Consulta de Atención Primaria (primera)	68,29	Precios públicos de las comunidades autónomas
	Consulta de Atención primaria (sucesiva)	44,08	
	Consulta de seguimiento al especialista (urólogo)	90,10	
Hospitalarios	Inyección de toxina botulínica (inicial y seguimiento)*	294,37	26
	Intervención quirúrgica sobre vejiga urinaria (GRD 308 y 309)	5.844,37	Precios públicos de las comunidades autónomas
	Intervención quirúrgica por fractura (GRD 210 y 211)	9.806,40	
Tratamiento de los efectos adversos	Episodio de sequedad de boca	0,00	28
	Episodio de mareos	31,81	29
	Episodio de estreñimiento	1,04	29
	Episodio de infección urinaria	73,70	30
	Depresión (mensual)	56,65	31
Pérdida de productividad laboral	Día de absentismo laboral	94,02	32

ER: liberación prolongada. INE: Instituto Nacional de Estadística. PVPiva: precio de venta al público más el 4% del IVA, deducido el 7,5%. * Octubre de 2016.

tos niveles de incontinencia observados en el estudio SCORPIO (16) (Tabla I).

Mediante un panel de tres expertos clínicos españoles, constituido por dos urólogos (SAG, MAJC) y un médico de familia (FBB) coautores del presente estudio, se validaron las principales premisas del modelo objeto de opinión de experto. Parte de las premisas se obtuvieron de la bibliografía (14,22-25) (Tabla II).

Todos los costes unitarios (en euros [€] de 2016) se obtuvieron de fuentes españolas (26-32) (Tabla III). El coste mensual de los fármacos, incluida la toxina botulínica, se calculó a partir de los precios de venta al público, más el 4% del IVA (impuesto sobre el valor añadido) y la deducción obligatoria del 7,5% solo para la perspectiva del SNS (26). El coste de las consultas médicas de atención primaria (inicial y sucesivas) y de las consultas ambulatorias al urólogo, así como el debido a intervenciones quirúrgicas sobre la vejiga urinaria (GRD [grupo relacio-

nado por el diagnóstico] 308 y 309) y por fracturas óseas (GRD 210 y 211) se calculó como el promedio de los precios públicos de todas las comunidades autónomas (Tabla III).

Se efectuó un análisis del caso base (con los valores medios de todas las variables) y un horizonte temporal de 5 años, descontándose anualmente un 3,0% (33) tanto en los costes como en las utilidades. Se realizaron también análisis de sensibilidad determinísticos para los valores extremos de todas las variables (distribución basal de la gravedad de los pacientes, probabilidades de transición, probabilidad de padecer efectos adversos, utilidades según la gravedad de los síntomas, probabilidad de la inyección de toxina botulínica y del éxito de ésta, uso de recursos, cumplimiento del tratamiento) y un análisis para un horizonte temporal de 1 año, sin descuentos anuales (15). También se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico, con 1.000 simulaciones de Monte Carlo, utilizando distribuciones Dirichlet para la frecuencia de micción e incontinencia, Log-normal

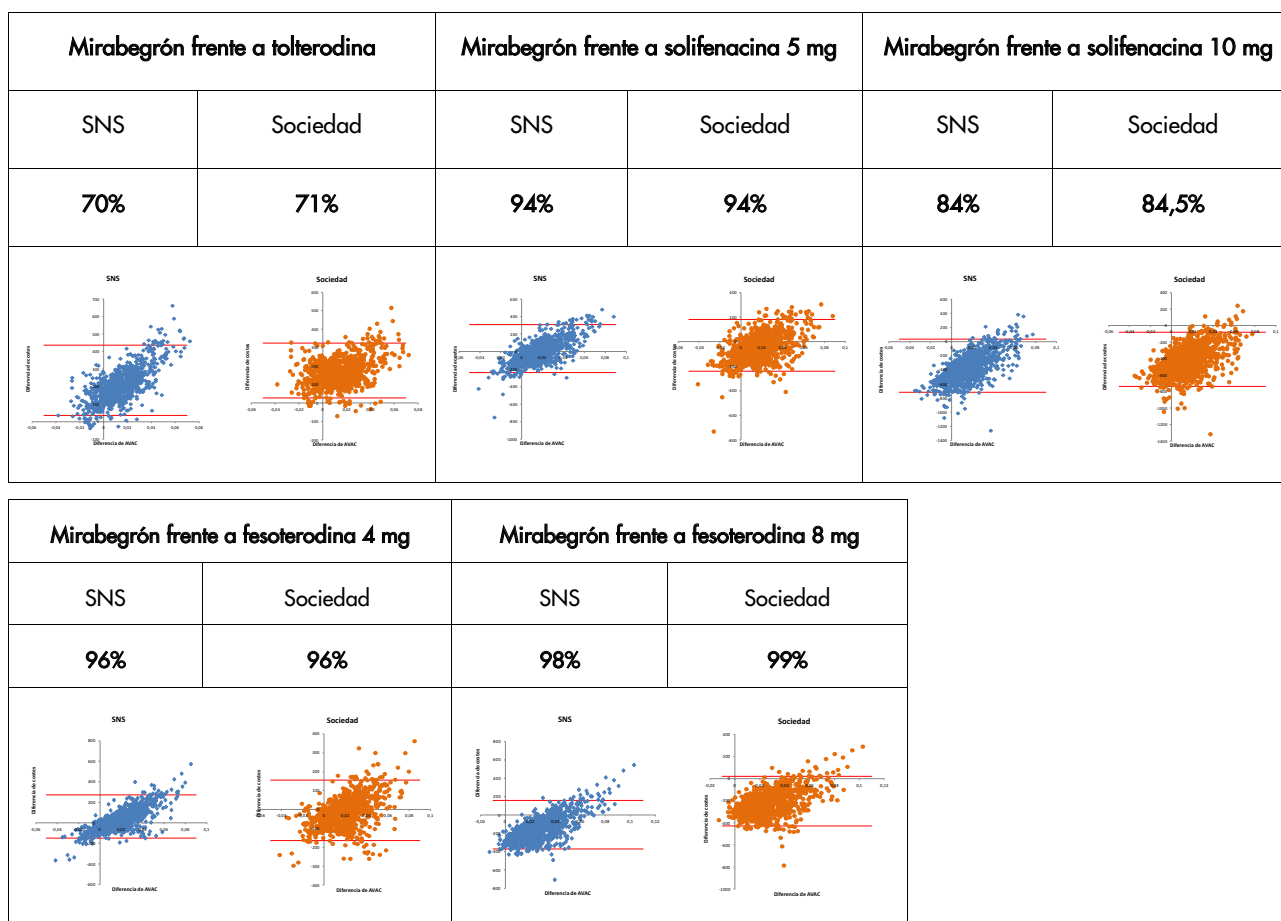


Figura 3. Coste-efectividad de mirabegrón frente a tolterodina, solifenacina y fesoterodina. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Perspectivas del Sistema Nacional de Salud (SNS) y de la Sociedad. Plano coste-efectividad. Probabilidad de que mirabegrón sea coste-efectivo frente al fármaco de comparación para una disponibilidad a pagar de 30.000€ por AVAC (año de vida ajustado por la calidad de vida) ganado.

Tabla IV. Resultados de coste-efectividad de mirabegrón frente a tolterodina (población general).

Item	Mirabegrón 50 mg	Tolterodina ER 4 mg	Diferencia
Coste medio por paciente (€ 2016)			
Medicamentos para tratar la VH	643,33	351,92	291,41
Otros tratamientos de la VH	610,13	657,61	-47,48
Consultas médico de Atención Primaria	124,94	130,41	-5,47
Consultas al médico especialista (inicial + seguimiento)	383,10	399,87	-16,77
Inyección de toxina botulínica (inicial + seguimiento)	16,91	18,49	-1,58
Uso de absorbentes para la incontinencia	564,43	589,02	-24,59
Absentismo laboral	1.613,37	1.651,47	-38,10
Coste total (SNS)	2.342,84 €	2.147,32 €	195,52 €
Coste total (Sociedad)	3.956,21 €	3.798,79 €	157,42 €
AVACs por paciente	4,0085	3,9958	0,0127
Coste por AVAC ganado con mirabegrón (SNS)	15.432 €		
Coste por AVAC ganado con mirabegrón (Sociedad)	12.425 €		

AVAC: año de vida ajustado por la calidad de vida; ER: liberación prolongada; VH: vejiga hiperactiva; SNS: Sistema Nacional de Salud.

para el uso de recursos (consultas médicas), Normal para las probabilidades de transición entre los estados con diferente gravedad de los síntomas y para las utilidades de esos estados y, finalmente, distribuciones Beta para las probabilidades de abandono del tratamiento y de que se administre una inyección de toxina botulínica (14,15).

En el caso base del análisis se consideró que un tratamiento sería más coste-efectivo que otro para una disponibilidad a pagar de 30.000 € por AVAC ganado con el tratamiento de mayor efectividad (en este caso, asociada a los efectos adversos, ya que se asumieron eficacias terapéuticas similares). Este umbral fue el considerado en el caso base del análisis ya que es el utilizado habitualmente en España desde su publicación hace 15 años (34). No obstante, también se realizaron análisis adicionales para disponibilidades a pagar de 20.000 € y 25.000 € por AVAC ganado, conforme a lo estimado en un modelo econométrico recientemente publicado (35).

RESULTADOS

Mirabegrón frente a tolterodina

En cada paciente de la población general tratado con mirabegrón (50 mg/día) frente a tolterodina (4 mg/día), se produciría un aumento de costes de 195,52 € y de 157,42 € desde la perspectiva del SNS y de la sociedad, respectivamente, obteniéndose con mirabegrón más AVAC por paciente (0,0127) que con tolterodina. En consecuencia, la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de mirabegrón (el coste de ganar un AVAC) frente a tolterodina desde la perspectiva del SNS y de la sociedad sería, en el caso base, de 15.432 € y de 12.425 €, respectivamente (Tabla IV). En ambos casos, el RCEI estaría por debajo de las disponibilidades a pagar habitualmente consideradas en España (34,35).

Según el análisis de sensibilidad determinístico, mirabegrón sería coste-efectivo frente a tolterodina en más del 80% de los análisis realizados. No sería coste-efectivo, en particular, para el valor máximo

Tabla V. Resultados de coste-efectividad de mirabegrón frente a solifenacina 5 mg y 10 mg (población general).

Item	Mirabegrón 50 mg	Solifenacina 5 mg	Diferencia
Coste medio por paciente (€ 2016)			
Medicamentos para tratar la VH	707,90	613,69	94,21
Otros tratamientos de la VH	586,55	643,04	-56,49
Consultas médico de Atención Primaria	122,18	128,76	-6,58
Consultas al médico especialista (inicial + seguimiento)	374,63	394,81	-20,18
Inyección de toxina botulínica (inicial + seguimiento)	16,14	17,99	-1,85
Uso de absorbentes para la incontinencia	556,77	585,09	-28,32
Absentismo laboral	1.603,46	1.646,97	-43,51
Coste total (SNS)	2.364,17	2.383,39	-19,22
Coste total (Sociedad)	3.967,63	4.030,36	-62,73
AVACs por paciente	4,0124	3,9978	0,0146
Coste por AVAC ganado con mirabegrón (SNS)	Domina mirabegrón		
Coste por AVAC ganado con mirabegrón (Sociedad)	Domina mirabegrón		
Item	Mirabegrón 50 mg	Solifenacina 10 mg	Diferencia
Coste medio por paciente (€ 2016)			
Medicamentos para tratar la VH	707,90	981,92	-274,02
Otros tratamientos de la VH	586,55	643,04	-56,49
Consultas médico de Atención Primaria	122,18	128,76	-6,58
Consultas al médico especialista (inicial + seguimiento)	374,63	394,81	-20,18
Inyección de toxina botulínica (inicial + seguimiento)	16,14	17,99	-1,85
Uso de absorbentes para la incontinencia	556,77	585,09	-28,32
Absentismo laboral	1.603,46	1.646,97	-43,51
Coste total (SNS)	2.364,17	2.751,63	-387,46
Coste total (Sociedad)	3.967,63	4.398,60	-430,97
AVACs por paciente	4,0124	3,9978	0,0146
Coste por AVAC ganado con mirabegrón (SNS)	Domina mirabegrón		
Coste por AVAC ganado con mirabegrón (Sociedad)	Domina mirabegrón		

AVAC: año de vida ajustado por la calidad de vida; ER: liberación prolongada; VH: vejiga hiperactiva;
 SNS: Sistema Nacional de Salud.

de la probabilidad mensual de abandono sin efectos adversos con mirabegrón y para los valores mínimos de la probabilidad de transición desde los síntomas leves de micción. Considerando un horizonte temporal de 1 año, mirabegrón sería coste-efectivo frente a tolterodina, con un RCEI de 22.422 € (SNS) y de 19.233 € (Sociedad).

Según el análisis probabilístico, mirabegrón sería coste-efectivo frente a tolterodina para esa disponibilidad a pagar, en el 70% y del 71% de los análisis (SNS y sociedad) (Figura 3). Mirabegrón también es coste-efectivo frente a tolterodina en los pacientes tratados previamente, con un RCEI de 13.988 € y 12.267 € por AVAC ganado, desde la perspectiva del SNS y de la sociedad, respectivamente. Para disponibilidades a pagar de 20.000 €

y 25.000 € por AVAC ganado, la probabilidad de coste-efectividad frente a tolterodina sería del 59% y 66%, respectivamente, desde la perspectiva del SNS y del 65% y 69% desde la perspectiva social.

Mirabegrón frente a solifenacina

En comparación con solifenacina 5 mg y 10 mg, mirabegrón sería el tratamiento dominante (más eficaz, con menores costes que aquella) desde ambas perspectivas (Tabla V). Para un horizonte temporal de 1 año, mirabegrón fue también el tratamiento dominante frente a ambas dosis de solifenacina.

La probabilidad de que mirabegrón sea coste-efectivo frente a solifenacina 5 mg sería del 94% (SNS y Sociedad) (Figura 3). En la comparación con

Tabla VI. Resultados de coste-efectividad de mirabegrón frente a fesoterodina 4 mg y 8 mg (población general).

Item	Mirabegrón 50 mg	Fesoterodina 4 mg	Diferencia
Coste medio por paciente (€ 2016)			
Medicamentos para tratar la VH	643,33	529,49	113,84
Otros tratamientos de la VH	610,13	662,19	-52,06
Consultas médico de Atención Primaria	124,94	130,93	-5,99
Consultas al médico especialista (inicial + seguimiento)	383,10	401,46	-18,36
Inyección de toxina botulínica (inicial + seguimiento)	16,91	18,65	-1,74
Uso de absorbentes para la incontinencia	549,38	576,65	-27,27
Absentismo laboral	1.596,10	1.634,37	-38,27
Coste total (SNS)	2.327,80 €	2.322,38 €	5,42 €
Coste total (Sociedad)	3.923,90 €	3.956,74 €	-32,84 €
AVACs por paciente	4,0167	4,0006	0,0161
Coste por AVAC ganado con mirabegrón (SNS)	337 €		
Coste por AVAC ganado con mirabegrón (Sociedad)	Domina mirabegrón		
Item	Mirabegrón 50 mg	Fesoterodina 8 mg	Diferencia
Coste medio por paciente (€ 2016)			
Medicamentos para tratar la VH	643,33	645,85	-2,52
Otros tratamientos de la VH	610,13	706,31	-96,18
Consultas médico de Atención Primaria	124,94	135,85	-10,91
Consultas al médico especialista (inicial + seguimiento)	383,10	416,54	-34,44
Inyección de toxina botulínica (inicial + seguimiento)	16,91	20,21	-3,30
Uso de absorbentes para la incontinencia	549,38	590,82	-41,44
Absentismo laboral	1.596,10	1.652,35	-56,25
Coste total (SNS)	2.327,80 €	2.515,68	-187,88
Coste total (Sociedad)	3.923,90 €	4.168,03	-244,13
AVACs por paciente	4,0167	3,99330	0,0234
Coste por AVAC ganado con mirabegrón (SNS)	Domina mirabegrón		
Coste por AVAC ganado con mirabegrón (Sociedad)	Domina mirabegrón		

AVAC: año de vida ajustado por la calidad de vida; VH: vejiga hiperactiva; SNS: Sistema Nacional de Salud.

solifenacina 10 mg, la probabilidad de coste-efectividad de mirabegrón sería del 84% (SNS) y 84,5% (Sociedad) para una disponibilidad a pagar de 30.000 € por AVAC ganado (Figura 3). Para disponibilidades a pagar de 20.000 € y 25.000 € por AVAC ganado, la probabilidad de coste-efectividad frente a solifenacina 5mg/10 mg sería del 91%/84% desde la perspectiva del SNS y del 90%/84% desde la perspectiva social, respectivamente.

Mirabegrón frente a fesoterodina

En comparación con fesoterodina 4 mg, con mirabegrón se ganarían 0,0161 AVAC por paciente, con un coste adicional de 5,42 € y un RCEI para el SNS de 337 € AVAC ganado. Mirabegrón sería dominante frente a fesoterodina 8 mg para el SNS. Desde la perspectiva de la sociedad, mirabegrón sería el tratamiento dominante sobre fesoterodina 4 mg y sobre fesoterodina 8 mg (Tabla VI).

Según el análisis de sensibilidad determinístico, mirabegrón sería coste-efectivo frente a fesoterodina 4 mg en la mayoría de los análisis, y dominante en todos los análisis en comparación con fesoterodina 8 mg. Para un horizonte temporal de 1 año, mirabegrón fue también dominante frente a ambas dosis de fesoterodina.

La probabilidad de que mirabegrón sea coste-efectivo frente a fesoterodina 4 mg sería del 96% (SNS y Sociedad) (Figura 3). En la comparación con fesoterodina 8 mg, la probabilidad de coste-efectividad de mirabegrón sería del 98% (SNS) y 99% (Sociedad) (Figura 3). Para disponibilidades a pagar de 20.000 € y 25.000 € por AVAC ganado, la probabilidad de coste-efectividad frente a fesoterodina 4 mg/8 mg sería del 94%/98% y 96%/98% desde la perspectiva del SNS y del 95%/98% y 95%/98% desde la perspectiva social, respectivamente.

DISCUSIÓN

De acuerdo con el modelo utilizado en este estudio, mirabegrón es coste-efectivo frente a tolterodina, solifenacina y fesoterodina en el tratamiento sintomático del aumento de la frecuencia miccional y la incontinencia de urgencia en los pacientes con VH.

En la valoración de estos resultados debemos tener en cuenta tanto las posibles limitaciones como sus consistencias. Como limitaciones, señalar que se trata de un modelo teórico que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad. Es una limitación del modelo, el hecho de que las probabilidades de transición a 5 años, se basaran

en los resultados del ensayo clínico de Khullar y cols. (16) que tuvo una duración de 3 meses. No obstante, ésta es simultáneamente una limitación y una ventaja de los modelos económicos, ya que permiten simular la evolución de los pacientes más allá de la duración del ensayo clínico. Además, el análisis económico se realizó mediante un modelo de Markov que incluyó análisis probabilísticos de Monte Carlo (36), lo que permitió una simulación más realista de la evolución de la enfermedad, en comparación con los modelos determinísticos. Otra debilidad relacionada con la necesidad de simplificar el flujo de tratamientos es que no se consideraron posibles tratamientos combinados después del antimuscarínico en segunda línea y antes del tratamiento con toxina botulínica, siguiendo las publicaciones previas del mismo modelo en el Reino Unido (14) y en los Estados Unidos (15).

Según un metaanálisis de tipo MTC, la eficacia de mirabegrón es similar a la de los antimuscarínicos, aunque tiene menor incidencia de sequedad de boca y estreñimiento, una de las principales causas de la interrupción del tratamiento con los antimuscarínicos (17). Este resultado ha sido corroborado por otro metaanálisis MTC (37). La mejor tolerabilidad de mirabegrón daría lugar a menos interrupciones del tratamiento y más utilidades por paciente. En este sentido, el resultado para mirabegrón fue mejor en comparación con fesoterodina 8 mg (dominancia) que frente a fesoterodina 4 mg (337 € por AVAC ganado), debido principalmente a la mayor frecuencia de boca seca con la dosis alta de fesoterodina.

En el presente estudio se utilizaron los resultados del metaanálisis de Maman et al. (17) en lugar de los de otros metaanálisis disponibles como el de Reynolds et al. (38), Herbison et al. (39) y Madhuvrata et al. (40) ya que el primero es el más reciente, incluía mirabegrón y se realizó *ad hoc* para responder a las cuestiones planteadas en el modelo económico.

Las utilidades se obtuvieron mediante un instrumento específico para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud del paciente con VH en el Reino Unido, el OAB-5D (14,21). Las utilidades obtenidas mediante OAB-5D fueron similares a las obtenidas con el instrumento EQ-5D, en particular en los estados de mayor gravedad (14,21). Acerca de la validez de estos datos de utilidad respecto a la población española, es de interés poner de manifiesto que en un estudio basado en 83.000 evaluaciones de 44 estados de salud con un instrumento genérico como el EuroQoL de cinco dimensiones (EQ-5D), realizado en seis países europeos incluyendo España, se constató una mayor variabilidad entre individuos que entre países (40). En consecuencia, puede asu-

mirse que las utilidades estimadas por los pacientes del Reino Unido serían válidas para los pacientes españoles. Todos los costes utilizados en el modelo se tomaron de fuentes españolas.

Otra fortaleza del estudio se debe al hecho de que todas las premisas fueron validadas por un panel de clínicos españoles con experiencia en el tratamiento de la VH.

La estabilidad de los resultados del modelo se confirmó frente a tolterodina, fesoterodina y solifenacina, de acuerdo con el resultado del análisis probabilístico. Desde la perspectiva del SNS, la probabilidad de que mirabegrón sea coste-efectivo frente a tolterodina para una disponibilidad a pagar de 30.000 € por AVAC ganado, sería del 70%. En comparación con solifenacina 5 y 10 mg, la probabilidad de que mirabegrón sea coste-efectivo sería del 84% y 84,5%, respectivamente. Frente a fesoterodina 4 y 8 mg, la probabilidad de que mirabegrón sea coste-efectivo sería del 96% y 98%, respectivamente.

El modelo utilizado en España ha sido previamente publicado con resultados para pacientes del Reino Unido (14,42) y de Estados Unidos (15). Mirabegrón fue un tratamiento coste-efectivo en el 89,4% y 89,3% de las simulaciones, para disponibilidades a pagar de 20.000 libras esterlinas y 30.000 dólares de Estados Unidos por AVAC ganado, respectivamente, frente a tolterodina (14,15). En el otro análisis del Reino Unido (42) mirabegrón fue coste-efectivo frente a las dosis de 4 mg y 8 mg de fesoterodina en el 93,4% y 97,1% de las simulaciones.

Se han publicado anteriormente tres análisis económicos españoles en vejiga hiperactiva que compararon la eficiencia de los fármacos antimuscarínicos (43), así como la de fesoterodina frente a mi-

rabegrón (44) y tolterodina (45). El estudio de Arlandis y cols. en 2011 (43), fue un modelo de análisis de decisiones, con un horizonte temporal de 1 año, que concluyó que el tratamiento con fesoterodina podría ser coste-efectivo en comparación con tolterodina y solifenacina. Este estudio no incluyó mirabegrón porque no estaba comercializado en el momento de su realización. Los estudios de Angulo y cols. (44,45), sobre la eficiencia de fesoterodina en VH concluyeron que este tratamiento sería coste-efectivo en comparación con tolterodina (45) y mirabegrón (44). Estos estudios no son comparables al nuestro por sus diferentes metodologías y objetivos.

CONCLUSIONES

Según los resultados del presente análisis, el tratamiento de pacientes con VH con mirabegrón sería coste-efectivo frente a los fármacos antimuscarínicos tolterodina, solifenacina y fesoterodina. No obstante, para confirmar los resultados del presente modelo económico, sería deseable contar con ensayos clínicos pragmáticos que comparasen los fármacos evaluados.

AGRADECIMIENTOS

El modelo original fue desarrollado por Khaled Maman, de Creativ-Ceutical Ltd, y fue financiado por Astellas Pharma Europe Ltd. Aurea Toledo, de Astellas Pharma ha contribuido en la adaptación del modelo económico de Mirabegrón versus antimuscarínicos desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud en España que fue presentado como póster en el congreso ISPOR en 2015.

Este estudio ha sido financiado por Astellas Pharma SA.

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 coste-utilidad	Es un análisis de coste-efectividad en el que la efectividad se mide en unidades de utilidad (por ejemplo años de vida ajustados por la calidad de vida, AVAC).
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.
Disponibilidad a pagar	El coste por ganar un AVAC adicional que está dispuesto a pagar el "pagador" del medicamento más eficaz (el Sistema Nacional de Salud si se hace desde esa perspectiva).
Horizonte temporal	El tiempo que dura la simulación de la evolución de una cohorte hipotética de pacientes, realizada mediante el modelo económico.
Metaanálisis de tipo MTC	Un tipo de metaanálisis que compara de manera indirecta diferentes tratamientos que no se han comparado directamente mediante ensayos clínicos.
Modelo de Markov	Modelo que simula la evolución de una enfermedad asumiendo que el paciente se encuentra siempre en uno de un número finito de estados de salud (por ejemplo, salud, enfermedad o muerte) que deben ser exhaustivos y mutuamente excluyentes.
Perspectiva del SNS	Se consideran únicamente los costes directos sanitarios (ingresos, consultas, pruebas, etc).
Perspectiva de la sociedad	Además de los costes directos sanitarios, se incluyen también los costes directos no sanitarios (los que afectan al bolsillo del paciente, como por ejemplo el coste del transporte privado al hospital) y/o los costes indirectos (laborales).
Ratio coste-efectividad incremental (RCEI)	Coste de ganar 1 AVAC con el fármaco más efectivo (más eficaz o que genera menos efectos adversos) en comparación con otro fármaco.
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.
Utilidades de los estados de Markov	Cómo percibe el paciente su calidad de vida en un determinado estado de salud (ver AVAC), medida entre el 0 (la muerte) y el 1 (la salud perfecta).

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y ** lectura fundamental)

1. 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. DOI: 10.1002/nau.20798.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Tubaro A. Defining overactive bladder: epidemiology and burden of disease. *Urology* 2004; 64 (Suppl 1): 2-6.
7. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001; 87: 760-66.
8. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rogers RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 2000, 6 (Suppl 11): S580-90.
9. Benner JS, Nichol MB, Rovner ES, Jumadilova Z, Alvir J, Hussein M, et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int.* 2010; 105:1276-82.
10. 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.
11. 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.
12. Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol.* 2008; 54: 740-64.
13. Ficha Técnica Betmiga. Disponible en https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/betmiga-epar-product-information_es.pdf
- **14. Aballéa S, Maman K, Thokagevistk K, Nazir J, Odeyemi IA, Hakimi Z, 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.
- **15. Xie J, Zhou ZY, Bui CN, Yan Y, De G, Runken MC, et al. Cost-effectiveness analysis of Mirabegron versus tolterodine extended release in the treatment of patients with overactive bladder in the United States. *Value in Health* 2012; 15: A457.
- **16. Khullar V, Amarengo G, Angulo JC, Cambronero J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and Tolerability of Mirabegron, a $\beta(3)$ -Adrenoceptor Agonist, in Patients with Overactive Bladder: Results from a Randomised European-Australian Phase 3 Trial. *Eur Urol.* 2013; 63: 283-95.
- *17. Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziere 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.
18. Brazier JE, Ratcliffe J, Solomon J, et al. *Measuring and Valuing Health for Economic Evaluation.* Oxford: Oxford University Press, 2007.
19. Desroziere K, Aballéa S, Maman K, Nazir J, Odeyemi I, Hakimi Z. Estimating EQ-5D and OAB-5D health state utilities for patients with overactive bladder. *Health Qual Life Outcomes.* 2013 Nov 19;11:200.
20. Sand PK, Staskin D, Miller J, et al. Effect of a urinary control insert on quality of life in incontinent women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1999;10:100-5.
- **21. Aballéa S, Maman K, Thokagevistk K, Nazir J, Odeyemi IA, Hakimi Z, et al. Cost effectiveness of Mirabegron compared with tolterodine extended release for the treatment of adults with overactive bladder in the United Kingdom. Electronic supplementary material. Disponible en URL: https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1007%2Fs40261-014-0240-z/MediaObjects/40261_2014_240_MOESM1_ESM.pdf (consulta: 20 de marzo de 2017).
22. Sánchez-Ballester F, Miranda P, Lizarraga I, Rejas J, Arumi D. Therapeutic benefit in patients switching tolterodine to other novel antimuscarinic agents. *Actas Urol Esp.* 2014;38:156-63.
- *23. Wu JM, Siddiqui NY, Amundsen CL, Myers ER, Havrilesky LJ, Visco AG. Cost-effectiveness of botulinum toxin a versus anticholinergic medications for idiopathic urge incontinence. *J Urol.* 2009;181:2181-6.
- *24. Cardozo L, Thorpe A, Warner J, Sidhu M. The cost-effectiveness of solifenacin vs fesoterodine, oxybutynin immediate-release, propiverine, tolterodine extended-release and tolterodine immediate-release in the treatment of patients with overactive bladder in the UK National Health Service. *BJU Int.* 2010;106:506-14.
25. Yang Y, Brazier J, Tsuchiya A, Coyne K. Estimating a preference-based single index from the Overactive Bladder Questionnaire. *Value Health.* 2009; 12: 159-66.
26. BotPlus 2.0. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <https://botplusweb.portalafarma.com/botplus.aspx> (consulta: 12 de octubre de 2016).
27. 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: 12 de octubre de 2016).
28. Formiga F, Mascaró J, Vidaller A, Pujol R. Xerostomía en el paciente anciano. *Rev Mult Gerontol.* 2003; 13: 24-8.
29. Isla D, González-Rojas N, Nieves D, Brosa M, Finnern HW. Treatment patterns, use of resources, and costs of

- advanced non-small-cell lung cancer patients in Spain: results from a Delphi panel. *Clin Transl Oncol*. 2011; 13: 460-71.
30. 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: 12 de octubre de 2016).
 31. 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.
 32. INE. Instituto Nacional Estadística. Encuesta anual de estructura salarial. Serie 2008-2013. Disponible en URL: <http://www.ine.es> (consulta: 12 de octubre de 2016).
 - *33. Ortega A, Marín R, Fraga MD, López-Briz E, Puigventós F. Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Madrid: SEFH, 2017.
 34. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología eficiente en España? *Gac Sanit* 2002; 16: 334-43.
 - *35. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel Nazco C, García-Pérez L, Linertová R, et al. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
 36. Rubio-Terrés C, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, del Llano J, Badia X, por el Grupo ECOMED. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122: 668-74.
 37. Edwards SJ, Karner C, Trevor N, Barton S, Nherera L. Comparisons of the Clinical Effectiveness of Treatments for the Symptoms Associated with Overactive Bladder (OAB). *Value in Health* 2013; 16: A630.
 38. Reynolds WS, McPheeters M, Blume J, Surawicz T, Worley K, Wang L, et al. Comparative Effectiveness of Anticholinergic Therapy for Overactive Bladder in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015; 125: 1423-32.
 39. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ*. 2003; 326: 841-4.
 40. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2012; 62: 816-30.
 41. Greiner W, Weinen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, et al. A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. *Eur J Health Econ* 2003; 4: 222-31.
 42. Nazir J, Maman K, Neine ME, Briquet B, Odeyemi IA, Hakimi Z, et al. Cost-Effectiveness of Mirabegrón Compared with Antimuscarinic Agents for the Treatment of Adults with Overactive Bladder in the United Kingdom. *Value Health*. 2015; 18: 783-90.
 43. Arlandis-Guzman S, et al. Cost-effectiveness analysis of antimuscarinics in the treatment of patients with overactive bladder in Spain: a decision-tree model. *BMC Urol*. 2011; 11:9.
 44. Angulo JC, et al. Cost effectiveness analysis of fesoterodine compared to mirabegron in first-line therapy setting for overactive bladder with urge urinary incontinence, from the Spanish National Health System perspective. *Actas Urol Esp*. 2016; 40: 513-22.
 45. Angulo JC, Valpas A, Rejas J, Linden K, Kvasz M, Snedecor SJ. Cost effectiveness of fesoterodine and tolterodine for the treatment of overactive bladder with urge urinary incontinence in Spain and Finland. *Clin Drug Investig*. 2014; 34: 297-307.