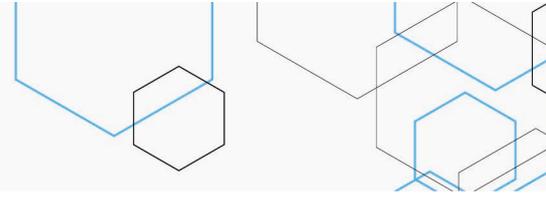


**Antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina y darifenacina) para el tratamiento de la disfunción de almacenamiento en pacientes con vejiga neurogénica**



**Tecnologías:** Antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina y darifenacina).

**Indicación:** Disfunción de almacenamiento en pacientes adultos con vejiga neurogénica

**Introducción:** Vejiga neurogénica es un término que se aplica al mal funcionamiento de la vejiga urinaria y el esfínter urinario debido a una disfunción neurológica que surge de traumas, enfermedades o lesiones internas o externas. Algunos pacientes con disfunción neurogénica del tracto urinario inferior tienen síntomas relacionados con el almacenamiento de orina, como una mayor frecuencia de micción, urgencia urinaria e incontinencia urinaria.

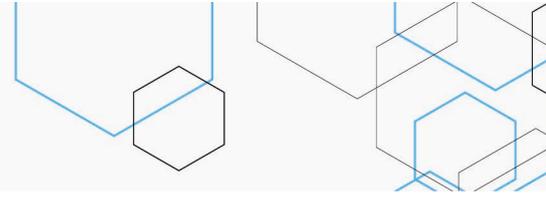
**Pregunta:** ¿Cuál es la eficacia y seguridad de oxibutinina, tolterodina, solifenacina y darifenacina para la disfunción de almacenamiento en pacientes adultos con vejiga neurogénica?

**Evidencias científicas:** Para la pregunta sobre la eficacia y seguridad de los antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina y darifenacina) se recuperaron 868 referencias mediante las estrategias de búsqueda, de las cuales se incluyeron cinco ensayos controlados aleatorios (ECAs). Los principales resultados de eficacia evaluados en los ECAs incluidos fueron: capacidad máxima de la vejiga, número de episodios diarios de incontinencia, número de cateterizaciones diarias, calidad de vida con incontinencia urinaria (I-QoL, por su sigla en inglés) y puntaje de percepción del estado vesical por el paciente (PPBC, por su sigla en inglés). Además de los resultados de eficacia, se evaluaron los eventos adversos. Uno de los ECAs mostró que la oxibutinina intravesical produjo un mayor aumento del volumen cistométrico que la oxibutinina oral (aumento medio [Desviación Estándar - DE] de 116,6 [27,5] ml y 18,1 [27,5] ml, respectivamente,  $p = 0,009$ ). Otro ECA mostró que la solifenacina en dosis de 5 mg y 10 mg y la oxibutinina en una dosis de 15 mg produjeron un aumento significativo en el volumen cistométrico en comparación con el placebo (aumento medio [DE] de 77,8 [115,4] ml, 134,2 [124,7] ml y 134,2 [124,7] ml, respectivamente,  $p < 0,01$  para todas las comparaciones versus placebo).

Dos ECAs compararon tolterodina versus placebo para el resultado del volumen cistométrico, uno de ellos no mostró diferencias entre los grupos y el otro mostró un efecto de dosis-respuesta para tolterodina, siendo la dosis de 4 mg la más efectiva en comparación con el placebo ( $p = 0,009$ ). Para el resultado del número de episodios de incontinencia urinaria (IU) por día, un ECA mostró que, después de cuatro semanas, el grupo que recibió oxibutinina 15 mg presentó una reducción media (DE) de  $-2,71$  (2,84) episodios de IU/día, mientras que el que recibió solifenacina 10 mg presentó una reducción de  $-0,57$  (2,29) episodios de IU/día ( $p < 0,01$ ). Un ECA que comparó oxibutinina con tolterodina a una dosis personalizada (promedio de 8,4 mg/día para tolterodina y 12,5 mg/día para oxibutinina) no mostró diferencias significativas entre las terapias para ninguno de los resultados de eficacia evaluados.

Para el resultado primario de la calidad de vida (I-QoL), hubo una comparación entre oxibutinina intravesical versus oral, pero sin una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,730$ ). Aparte de esta comparación, los estudios evaluados no presentaron resultados de comparación para calidad de vida (I-QoL) y funcionalidad (PPBC). Además, existen dudas sobre la importancia clínica del resultado de reducción de los episodios de IU, dado que la reducción media de los episodios fue  $< 2$  para la mayoría de los estudios, en un escenario base de 2-5 episodios/día. La calidad metodológica de los ECAs fue baja y no hay comparaciones directas de los cuatro antimuscarínicos (darifenacina, oxibutinina, tolterodina y solifenacina).

**Evaluación económica:** Los estudios evaluados en este informe no incluyeron el análisis de darifenacina. Además, no han comparado los antimuscarínicos frente a un comparador común y, aunque se hiciera una comparación indirecta entre ellos, el resultado primario de la calidad de vida no



está presente en todos los estudios incluidos. El estudio que permitiría la mayor cantidad de comparaciones sería el de Amarenco et al. 2015, ya que incluyó solifenacina 5 mg y 10 mg, oxibutinina y placebo. Sin embargo, no presentó las diferencias entre los brazos con respecto al aumento en la calidad de vida (I-QoL), entre el comienzo y el final del estudio. Así, realizamos pruebas estadísticas que señalaron que las diferencias no fueron significativas. Finalmente, teniendo en cuenta el alto riesgo de sesgo en el estudio de Amarenco et al. 2015, la falta de estudios que evalúen la darifenacina y la ausencia del resultado I-QoL en algunos estudios, no sería plausible llevar a cabo un análisis económico utilizando resultados sustitutos o no significativos (estadística y clínicamente).

**Análisis de impacto presupuestario:** El análisis de impacto presupuestario adoptó la perspectiva del Sistema Único de Salud (SUS) y un horizonte temporal de cinco años (2020-2024). El costo de los tratamientos medicamentosos se limitó al precio de compra de medicamentos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina y mirabegron) según el Banco de Precios en Salud. Debido a la ausencia de datos específicos para personas con vejiga neurogénica, se consideraron las cuatro principales causas de vejiga neurogénica: enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular y daños en la columna vertebral. Los porcentajes de uso de agentes antimuscarínicos fueron obtenidos de una publicación del Sistema Nacional de Salud de Reino Unido (NHS, por su sigla en inglés). Así, la estimación de impacto presupuestario resultante de la incorporación de antimuscarínicos y mirabegron fue de R\$ 2.095.249.966,02 en el primer año de incorporación. Después de cinco años de incorporación, este valor sería de R\$ 10.679.375.762,42. Se construyeron escenarios alternativos, considerando la incorporación de solo uno de los medicamentos. En estos escenarios, las estimaciones del impacto presupuestario como resultado de la incorporación de cada uno de los antimuscarínicos y mirabegron, después de cinco años de incorporación, oscilaron entre R\$ 3.486.573.869,54 y R\$ 20.415.826.991,67, siendo oxibutinina y tolterodina, respectivamente, los escenarios de menor y mayor costo.

**Recomendaciones internacionales:** La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, por su sigla en inglés) recomienda darifenacina y solifenacina para el tratamiento de vejiga hiperactiva, pero no lo recomienda para vejiga neurogénica. El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, por su sigla en inglés) recomienda medicamentos antimuscarínicos para personas con enfermedad de la médula espinal.

**Escaneo del horizonte tecnológico:** Se realizaron búsquedas en ClinicalTrials.gov y Cortellis™ para identificar medicamentos potenciales para el tratamiento de pacientes adultos con vejiga neurogénica. No se encontraron medicamentos en fase de desarrollo clínico, pero se detectó fesoterodina en un estudio para pacientes pediátricos con incontinencia urinaria neurológica.

**Consideraciones:** Los antimuscarínicos disponibles en la actualidad en Brasil son: oxibutinina, tolterodina, solifenacina y darifenacina. Sin embargo, existe poca evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de estos medicamentos y cuál sería el ideal para el tratamiento de la disfunción de almacenamiento en pacientes adultos neurogénicos. La calidad metodológica de los estudios encontrados fue baja y no hay comparaciones directas de los cuatro antimuscarínicos (darifenacina, oxibutinina, tolterodina y solifenacina).

**Recomendación inicial:** Conitec, en su 82ª Reunión Ordinaria, el 9 de octubre de 2019, recomendó la no incorporación de antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina y darifenacina) en el ámbito del SUS para el tratamiento de la vejiga neurogénica. Además del aspecto financiero, se consideraron principalmente la ausencia de un beneficio clínico significativo y la baja calidad metodológica de la evidencia evaluada

**Consulta pública:** Se recibieron nueve contribuciones de experiencia u opinión, de las cuales siete no estuvieron de acuerdo con la recomendación preliminar, una no estuvo de acuerdo o en desacuerdo y una fue excluida por no tener contenido analizable. Conitec consideró que no había razones suficientes para cambiar la recomendación preliminar.

**Recomendación final:** Los miembros de Conitec presentes en la 85ª Reunión Ordinaria, el 4 de febrero de 2020, decidieron por unanimidad recomendar la no incorporación de antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina y darifenacina) en el ámbito del SUS para el tratamiento de la disfunción de almacenamiento en pacientes con vejiga neurogénica.

**Decisión:** No incorporar los antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina y darifenacina) para el tratamiento de la disfunción de almacenamiento en pacientes con vejiga neurogénica en el ámbito del SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 9, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 49, sección 1, página 187, el 12 de marzo de 2020.

