

# Mirabegrona para o tratamento de incontinência urinária de urgência (IUU)

Nº 466  
Junho/2019



**medicamento**

## RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Eficácia e segurança do uso de  
mirabegrona para o tratamento de  
incontinência urinária de urgência (IUU)

Nº 466  
Junho/2019



2019 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde  
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde  
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar  
CEP: 70058-900 – Brasília/DF  
Tel: (61) 3315-3466  
Site: <http://conitec.gov.br/>  
E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração*

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

*Supervisão*

Vânia Cristina Canuto Santos - DIRETORA DO DGITIS/SCTIE/MS



## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências..... | 95 |
|---|----|

## LISTA DE QUADROS

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Quadro 1: Custos unitários, mensal e anual dos antimuscarínicos e da mirabegrona.....</i>  | <i>50</i> |
| <i>Quadro 2: Médias de prevalências de incontinência urinária de urgência por faixa etária.....</i>   | <i>51</i> |
| <i>Quadro 3: Projeção (2019-2023) do número de pacientes atendidos no SUS de acordo com a taxa de difusão da tecnologia/cobertura dos pacientes por faixa etária e ano.....</i> | <i>52</i> |
| <i>Quadro 4: Market share dos anticolinérgicos e mirabegrona.....</i>   | <i>52</i> |
| <i>Quadro 5: Projeção do número de pacientes atendidos no SUS por ano e medicamentos, considerando a incorporação de todos os medicamentos.....</i>                             | <i>52</i> |
| <i>Quadro 6: Cenário 2 - Projeção de pacientes atendidos no SUS por ano e medicamento.....</i>  | <i>53</i> |
| <i>Quadro 7: Custo da incorporação de todos os medicamentos.....</i>  | <i>54</i> |
| <i>Quadro 8: Cenários 2 a 6, com a incorporação de apenas um dos medicamentos.....</i>  | <i>56</i> |
| <i>Quadro 9: cenário 1 - custo dos medicamentos/ano considerando prevalência reduzida de IUU.....</i>   | <i>58</i> |
| <i>Quadro 10: cenários 2 - 6, custo dos medicamentos/ano considerando prevalência reduzida.....</i>   | <i>58</i> |
| <i>Quadro 11: cenário 1 - custo dos medicamentos/ano considerando prevalência aumentada de IUU.....</i>   | <i>60</i> |
| <i>Quadro 12: cenários 2 - 6, custo dos medicamentos/ano considerando prevalência aumentada de IUU.....</i>   | <i>60</i> |
| <i>Quadro 13: Outros custos para acompanhamento do tratamento.....</i>  | <i>61</i> |
| <i>Quadro 14: Outros custos/ano para acompanhamento em ambos os cenários.....</i>   | <i>62</i> |
| <i>Quadro 15: Cenário 1, todos os medicamentos (Custo total considerando a combinação entre medicamentos e cuidados paliativos).....</i>  | <i>64</i> |
| <i>Quadro 16: Cenários 2 - 6, apenas um medicamento - (Custo total considerando a combinação entre medicamentos e cuidados paliativos).....</i>                                 | <i>64</i> |
| <i>Quadro 17: Custo total por paciente/ano.....</i>   | <i>65</i> |
| <i>Quadro 18: Mudança nos Episódios de Incontinência Urinária/dia (EIU/dia).....</i>  | <i>65</i> |
| <i>Quadro 19: Mudança nos Episódios de Urgência (EU/dia).....</i>   | <i>66</i> |
| <i>Quadro 20: Mudança no número de micções/dia.....</i>   | <i>66</i> |
| <i>Quadro 21: RCEI para redução de episódios de incontinência urinária/dia.....</i>   | <i>67</i> |
| <i>Quadro 22: RCEI para redução de episódios de urgência (EU/dia).....</i>  | <i>69</i> |
| <i>Quadro 23: RCEI para redução de número de micções/dia.....</i>   | <i>71</i> |
| <i>Quadro 24: Análise de sensibilidade para o desfecho redução nos EIU/dia.....</i>   | <i>73</i> |
| <i>Quadro 25: Análise de sensibilidade para o desfecho episódios de urgência (EU/dia).....</i>  | <i>75</i> |
| <i>Quadro 26: Análise de sensibilidade para o desfecho número de micções/dia.....</i>   | <i>77</i> |
| <i>Quadro 27. Estratégias de busca de evidências em base de dados.....</i>  | <i>94</i> |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório.....   | 18 |
| Tabela 2. Características dos estudos que compararam Mirabegrona versus Placebo ou antimuscarínicos.....                   | 96 |
| Tabela 3. Características dos participantes dos estudos que compararam Mirabegrona versus Placebo ou antimuscarínicos..... | 99 |



|  |     |
|--|-----|
| Tabela 4. Características dos estudos que realizaram análises exploratórias do Mirabegrona versus Placebo ou Antimuscarínicos estratificadas por sexo. ....                            | 101 |
| Tabela 5. Características dos participantes dos estudos que realizaram análises exploratórias do Mirabegrona versus Placebo ou Antimuscarínicos estratificadas por sexo. ....          | 102 |
| Tabela 6. Características dos estudos que compararam Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou em combinação versus Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina. ....                         | 103 |
| Tabela 7. Características dos participantes dos estudos que compararam Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou em combinação versus Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina. ....       | 104 |
| Tabela 8. Desfechos de eficácia dos estudos que compararam Mirabegrona versus Placebo ou antimuscarínicos.....   | 105 |
| Tabela 9. Desfechos de eficácia secundários ou relatados pelos pacientes dos estudos que compararam Mirabegrona versus Placebo ou antimuscarínicos.....                                | 113 |
| Tabela 10. Desfechos de segurança das revisões sistemáticas com meta-análises de comparação direta do Mirabegrona versus Placebo ou Tolterodina. ....                                  | 122 |
| Tabela 11. Desfechos de segurança da revisão sistemática com meta-análise em rede que compararam Mirabegrona versus Antimuscarínicos. ....   | 124 |
| Tabela 12. Desfechos de segurança dos ensaios clínicos randomizados que compararam Mirabegrona versus Placebo ou Tolterodina. ....   | 125 |
| Tabela 13. Desfechos de eficácia dos estudos que realizaram análises exploratórias do Mirabegrona versus Placebo, solifenacina ou Tolterodina estratificadas por sexo. ....            | 127 |
| Tabela 14. Desfechos de segurança dos estudos que realizaram análises exploratórias do Mirabegrona versus Placebo, solifenacina ou Tolterodina estratificadas por sexo. ....           | 128 |
| Tabela 15. Desfecho de eficácia dos estudos que compararam Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou em combinação versus Placebo, Mirabegrona ou Solifenacina. ....                   | 129 |
| tabela 16. Desfechos de eficácia secundários ou relatados pelos pacientes dos estudos que compararam Mirabegrona e Solifenacina monoterapia ou em combinação versus Solifenacina. .... | 133 |
| Tabela 17. Desfechos de segurança dos estudos que envolveram a comparação com a combinação de Mirabegrona e Solifenacina.....  | 138 |



## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>SUMÁRIO</b>   | <b>i</b>  |
| <b>1. CONTEXTO</b>   | <b>6</b>  |
| <b>2. APRESENTAÇÃO</b>   | <b>6</b>  |
| <b>3. RESUMO EXECUTIVO</b>   | <b>7</b>  |
| <b>4. CONDIÇÃO CLÍNICA</b>   | <b>10</b> |
| 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos   | 10        |
| 4.1.1. Incontinência Urinária aos Esforços (IUE)   | 10        |
| 4.1.2. Incontinência Urinária por Urgência (IUU)   | 11        |
| 4.1.3. Incontinência Urinária Mista  | 11        |
| 4.2. Tratamento  | 11        |
| 4.2.1. Tratamento não-farmacológico  | 11        |
| 4.2.2. Tratamento farmacológico  | 12        |
| <b>4.2.3. Opções terapêuticas disponíveis no Sistema Único de Saúde</b>                        | <b>13</b> |
| <b>5. A TECNOLOGIA</b>   | <b>15</b> |
| 5.1. Descrição   | 15        |
| 5.2. Ficha técnica   | 15        |
| <b>6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA</b>   | <b>18</b> |
| 6.1. Busca por Evidências  | 18        |
| 6.2. Evidência Clínica   | 19        |
| 6.2.2. COMPARAÇÕES MIRABEGRONA VERSUS PLACEBO OU ANTIMUSCARÍNICOS                              | 20        |
| 6.2.3. COMPARAÇÕES MIRABEGRONA VERSUS PLACEBO OU ANTIMUSCARÍNICOS –<br>ESTRATIFICAÇÃO POR SEXO | 42        |
| 6.2.4. MIRABEGRONA E SOLIFENACINA EM MONOTERAPIA OU EM COMBINAÇÃO VERSUS<br>SOLIFENACINA       | 45        |
| <b>7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA</b>  | <b>50</b> |
| 7.1. Parâmetros utilizados   | 50        |
| 7.2. Análise de impacto orçamentário   | 52        |
| 7.3. Análise de custo-efetividade  | 61        |
| <b>8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS</b>   | <b>78</b> |
| <b>9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO</b>   | <b>79</b> |
| <b>10. CONSIDERAÇÕES GERAIS</b>  | <b>80</b> |
| <b>11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC</b>  | <b>82</b> |
| <b>12. CONSULTA PÚBLICA</b>  | <b>83</b> |
| 12.1. Contribuições técnico-científicas  | 83        |
| 12.2. Contribuições sobre experiência ou opinião   | 84        |
| 12.3. Avaliação global das contribuições   | 84        |
| <b>13. RECOMENDAÇÃO FINAL</b>  | <b>85</b> |
| <b>14. DECISÃO</b>   | <b>86</b> |



|   |            |
|---|------------|
| <b>15. REFERÊNCIAS</b>  | <b>87</b>  |
| <b>APÊNDICE I - Estratégias de busca</b>                              | <b>94</b>  |
| <b>APÊNDICE II - Fluxograma</b>                                       | <b>95</b>  |
| <b>APÊNDICE III – Características dos estudos e dos participantes</b> | <b>96</b>  |
| <b>APÊNDICE IV – Resultados</b>                                       | <b>105</b> |



## 1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.





Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## **2. APRESENTAÇÃO**

Esse relatório foi elaborado como parte da conduta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de incontinência urinária de urgência (IUU) e tem por objetivo avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da mirabegrona para tratamento de IUU, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Mirabegrona (Myrbetric® - Astellas)

**Indicação:** Tratamento da incontinência urinária de urgência (IUU) em indivíduos adultos.

**Demandante:** Grupo elaborador do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de incontinência urinária.

**Contexto:** O termo incontinência urinária (IU) refere-se à queixa de qualquer perda de urina, que pode ser involuntária, provocada pelo indivíduo ou descrita por um cuidador. A IU é uma condição que afeta dramaticamente a qualidade de vida, comprometendo o bem-estar físico, emocional, psicológico e social. A IU pode acometer indivíduos de todas as idades, de ambos os sexos e de todos os níveis sociais e econômicos. A IUU ocorre como consequência da hiperatividade detrusora, em que o músculo detrusor apresenta contração involuntária. Várias situações podem levar a hiperatividade detrusora, desde uma infecção urinária que irrita a mucosa vesical até uma alteração, identificável ou não, da inervação vesical. Os sintomas mais comuns associados a IUU são urgência miccional, polaciúria e noctúria.

**Pergunta:** Qual a eficácia e a segurança do uso de mirabegrona para o tratamento de indivíduos adultos com incontinência urinária de urgência ?

**Evidências científicas:** Para essa análise 22 estudos foram incluídos, entre eles revisões sistemáticas de ECR, com meta-análise direta e indireta, e ECR não inclusos nas revisões sistemáticas. Os desfechos primários avaliados foram redução de número de episódios de IU/dia; redução de episódios de urgência/dia; redução de episódios de IUU/dia; redução do número de micções/dia; e taxa de cura (redução de 100% dos episódios de IU/dia). No geral, para qualquer um dos desfechos primários avaliados, a mirabegrona foi mais eficaz que o placebo. Em geral, para todos os desfechos primários avaliados, a solifenacina foi superior à mirabegrona. Geralmente, quando a mirabegrona é associada à solifenacina (5 ou 10 mg), a associação apresenta melhores resultados de eficácia. A mirabegrona apresentou perfil geral de eventos adversos semelhantes aos do placebo. Considerando os eventos adversos relacionados ao tratamento, a o perfil de segurança da mirabegrona também foi semelhante ao dos antimuscarínicos avaliados. No entanto, a frequência de ocorrência de boca seca, foi superior nos antimuscarínicos em relação à mirabegrona. A qualidade geral do corpo da evidência, apesar de advinda de revisões sistemáticas e ECRs, é baixa, haja vista a grande heterogeneidade e o alto risco de viés presente na maioria dos estudos aqui avaliados. Ademais, precisamos levar em



conta a significância clínica dos desfechos avaliados. Em geral, para os desfechos avaliados em redução de números de episódios, esse foram menores do que 1/dia.

**Avaliação econômica:** A Análise de custo efetividade foi feita para os desfechos redução de episódios de IU/dia; redução de episódios de urgência/dia; e redução do número de micções/dia. O cenário base foi aquele no qual os pacientes recebiam cuidados para o acompanhamento da IU, disponível no SUS. Os cenários alternativos foram os seis utilizados na AIO. Para qualquer um dos desfechos analisados, as RCEI foram menores para solifenacina e para oxibutinina. Os desfechos de eficácia foram superiores para as comparações entre oxibutinina versus placebo e para solifenacina versus placebo.

**Avaliação de impacto orçamentário:** A AIO foi feita na perspectiva do SUS e considerou um horizonte temporal de cinco anos. Os dados sobre a população elegível foram calculados por meio de estimativas populacionais presentes no site do IBGE, os quais foram associados à prevalência de IUU, obtida de uma revisão sistemática. Para essa análise, seis cenários foram avaliados: 1) todos os medicamentos seriam incorporados com um Marketshare específico (33% para a tolterodina; 28% para a solifenacina; 17% oxibutinina; 17% mirabegrona; e 4% darifenacina); 2) apenas a tolterodina seria incorporada; 3) apenas a solifenacina seria incorporada; 4) apenas a oxibutinina seria incorporada; 5) apenas a mirabegrona seria incorporada; e 6) apenas a darifenacina seria incorporada. Esses cenários passaram por análise de sensibilidade para verificação da influência da variação da prevalência. Os cenários com menor impacto orçamentário foram aqueles com 100% de oxibutinina e 100% de solifenacina.

**Experiência Internacional:** NICE e CADTH recomendam a mirabegrona em casos de bexiga hiperativa, para os quais o tratamento com antimuscarínicos tenha falhado.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** As pesquisas apontaram não haver novos medicamentos nas fases 3 ou 4 de desenvolvimento clínico para o tratamento da incontinência urinária de urgência.

**Considerações:** Atualmente não existem alternativas farmacológicas para o tratamento da IUU no SUS. A evidência analisada por meio deste relatório, mostra que a mirabegrona apresenta boa eficácia em relação ao placebo, sendo semelhante à maioria dos antimuscarínicos comparados. A exceção é a solifenacina que, em geral, apresentou melhores resultados de eficácia que a mirabegrona. A qualidade geral do corpo da evidência, apesar de advinda de revisões sistemáticas e ECRs, é baixa, haja vista a grande heterogeneidade e o alto risco de viés presente na maioria dos estudos aqui avaliados. Ademais, precisamos levar em conta a



significância clínica dos desfechos avaliados. Em geral, para os desfechos avaliados em redução de números de episódios, esse foram menores do que 1 episódio/dia. Ademais, apesar do valor baixo das RCEI, para os desfechos avaliados, o impacto orçamentário em cinco anos é enorme, o que pode inviabilizar a incorporação de tal fármaco. A mirabegrona demonstrou ser menos eficaz do que a solifenacina e mais onerosa ao sistema de saúde.

**Recomendação preliminar:** Pelo exposto, a CONITEC, em sua 76ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2019, recomendou a não incorporação no SUS da mirabegrona para o tratamento de incontinência urinária de urgência. Foram considerados os seguintes aspectos: as evidências disponíveis são de qualidade muito baixa; os resultados apresentam pouca relevância clínica, com a redução de um episódio de IUU ou menos; estão disponibilizadas no SUS outras opções não farmacológicas, como fisioterapia e cirurgias; além do alto custo do medicamento para o baixo benefício apresentado. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

**Consulta pública:** A Consulta Pública nº 28/2019 foi realizada entre os dias 09/05/2019 e 28/05/2019. Foram recebidas 9 contribuições, sendo 4 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 5 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião, essas últimas foram excluídas por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco). Dentre as contribuições técnico-científicas, somente uma era alusivas às evidências clínicas. Foi enviado um parecer técnico-científico pela empresa Astellas Farma Brasil, que ressaltou a inexistência de medicamentos disponíveis na rede pública para o tratamento da Síndrome da Bexiga Hiperativa. No momento, o SUS disponibiliza outras opções não farmacológicas, como fisioterapia e cirurgias. A CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial de não incorporação deste medicamento.

**Recomendação final:** Os membros da CONITEC presentes na 78ª reunião ordinária, no dia 06 de junho de 2019, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da mirabegrona para incontinência urinária de urgência (IUU). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 455/2019.

**Decisão:** Não incorporar a mirabegrona para incontinência urinária de urgência, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 34, publicada no Diário Oficial da União nº 123, seção 1, página 240, em 28 de junho de 2019.



## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O termo incontinência urinária (IU) refere-se à queixa de qualquer perda de urina, que pode ser involuntária, provocada pelo indivíduo ou descrita por um cuidador (1). A IU é uma condição que afeta dramaticamente a qualidade de vida, comprometendo o bem-estar físico, emocional, psicológico e social. A IU pode acometer indivíduos de todas as idades, de ambos os sexos e de todos os níveis sociais e econômicos. Um estudo na população Norte Americana estimou que 12 milhões de pessoas sofrem de IU naquele país. Estima-se que 200 milhões de pessoas vivam com IU ao redor do mundo e que entre 15 e 30 por cento das pessoas acima de 60 anos que vivem em ambiente domiciliar apresentam algum grau de incontinência (2, 3). Um estudo brasileiro, realizado em Montes Claros – MG, identificou que prevalência global de IU foi de 28,3%. Entre os homens idosos, identificou-se a prevalência de 23,2%, e entre as mulheres idosas, 31,1%(4). Entretanto, o número exato de pessoas acometidas pode ser muito maior do que as estimativas atuais, porque muitas pessoas não procuram ajuda por vergonha, ou por acharem que o problema é consequência normal do envelhecimento, ou ainda, por acharem que não existe tratamento.

As mulheres têm maior predisposição de apresentar essa condição (5). As mulheres apresentam uma menor capacidade de oclusão uretral, isso se deve ao fato da uretra funcional feminina ser mais curta e a continência depender não somente do funcionamento esfinteriano adequado, mas também de elementos de sustentação uretral (músculos e ligamentos) e transmissão da pressão abdominal para o colo vesical (6) .

#### 4.1.1. INCONTINÊNCIA URINÁRIA AOS ESFORÇOS (IUE)

Ocorre devido a uma deficiência no suporte vesical e uretral que é feito pelos músculos do assoalho pélvico e/ou por uma fraqueza ou lesão do esfíncter uretral. Essa condição leva a perda de urina em situações de aumento da pressão intra-abdominal, tais como, tossir, espirrar, correr, rir, pegar peso, levantar da posição sentada ou até mesmo andar. Em geral, não ocorrem perdas em repouso e durante o sono. Essa situação é bastante mais frequente em mulheres. Em homens sem alterações neurológicas importantes, esse tipo de incontinência ocorre após prostatectomia, onde o mecanismo esfinteriano proximal é removido. Nesses casos, a continência fica dependente do esfíncter uretral estriado e uma lesão parcial ou total deste componente esfinteriano pode levar a IU.



#### **4.1.2. INCONTINÊNCIA URINÁRIA POR URGÊNCIA (IUU)**

Ocorre como consequência da hiperatividade detrusora (HD). Denominamos HD quando o músculo detrusor apresenta contração involuntária. Para a preservação da continência urinária é fundamental que a bexiga apresente função normal e a pressão intravesical deve permanecer relativamente baixa e constante durante todo o enchimento. Em pessoas com a sensibilidade vesical preservada, a HD leva a um desejo súbito e imperioso de urinar. Quando a contração vesical supera a capacidade de oclusão uretral gerada pelo esfíncter ocorre a IUU. Várias situações podem levar a hiperatividade detrusora, desde uma infecção urinária que irrita a mucosa vesical até uma alteração, identificável ou não, da inervação vesical. Os sintomas mais comuns associados a IUU são urgência miccional, polaciúria e noctúria.

#### **4.1.3. INCONTINÊNCIA URINÁRIA MISTA**

É a combinação da IUE e IUU, ou seja, uma insuficiência de oclusão uretral associada a hiperatividade detrusora.

### **4.2. Tratamento**

#### **4.2.1. TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO**

O tratamento da IUU envolve a aplicação de medidas gerais que proporcionem mudanças de hábitos para aliviar os sintomas vesicais e reeducação vesical para treinar habilidades para controlar a IUU.

Dentre as medidas gerais tem-se o diário miccional, orientações para dieta e ingestão hídrica, estratégias para o controle do desejo miccional, treinamento dos músculos do assoalho pélvico (com ou sem biofeedback) e estimulação elétrica.

O treinamento vesical é a terapia de primeira linha para adultos com IUU. Consiste em um programa de educação do paciente com um regime de micção programada com ajuste gradual dos intervalos. Os objetivos específicos são corrigir os hábitos defeituosos de micção freqüente, melhorar o controle sobre a urgência, prolongar os intervalos de micção, aumentar a capacidade da bexiga, reduzir episódios de incontinência e restaurar confiança do paciente(7).



Mudanças de hábitos incluem redução da ingestão de fluídos, cafeína, alimentos ácidos e álcool, além da orientação como perda de peso, cessação do tabagismo e tratamento da constipação(8).

#### **4.2.2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

##### **4.2.2.1. ANTIMUSCARÍNICOS**

No Brasil, os antimuscarínicos atualmente disponíveis para o tratamento da bexiga hiperativa são: oxibutinina, tolterodina, solifenacina e darifenacina. A eficácia dos diversos antimuscarínicos é semelhante, sendo as principais diferenças observadas em relação ao esquema de administração e nos efeitos adversos.

Existem cinco subtipos de receptores muscarínicos (M1 a M5) distribuídos em diversos órgãos no corpo humano (9-11). Na bexiga, os receptores muscarínicos encontrados em maior número são os M2, porém os M3 são aqueles relacionados diretamente com a contração vesical.

##### **OXIBUTININA**

Possui efeitos antimuscarínicos, antiespasmódicos e anestésicos locais. Tem grande afinidade pelos receptores muscarínicos M1 e M3, e também por glândulas salivares, resultando em uma incidência importante de sensação de boca seca com o uso, que acarreta em elevada taxa de abandono do tratamento (12).

A oxibutinina está disponível em comprimido de liberação imediata de 5 mg. A dose diária recomendada é de até 15 mg, de acordo com tolerância e resposta ao tratamento. A oxibutinina em doses  $\geq 10$  mg/d apresentou um perfil pior de eventos adversos.

A indisponibilidade da apresentação em dose única diária representa uma desvantagem em relação aos demais antimuscarínicos.

##### **TOLTERODINA**

Trata-se de um antimuscarínico não seletivo, com maior afinidade pelos receptores vesicais do que pelos receptores das glândulas salivares e intestinais, e, portanto, gerando menor sensação de boca seca e constipação em comparação com a oxibutinina. A apresentação de liberação prolongada tem eficácia superior com menos efeitos adversos (13).

A tolterodina está disponível em cápsulas de liberação lenta de 4 mg. A dose diária recomendada é de 4 mg.

##### **SOLIFENACINA**





Antimuscarínico com maior afinidade para os receptores M1 e M3, com baixa incidência de boca seca (14, 15).

A solifenacina está disponível em comprimidos de liberação lenta de 5 e 10 mg. A dose diária recomendada é de até 10 mg, de acordo com tolerância e resposta ao tratamento.

#### **DARIFENACINA**

Medicamento antimuscarínico mais seletivo de receptores M3, com pouca afinidade pelos receptores M1 e M2 (14, 16).

A darifenacina está disponível em comprimidos de liberação lenta de 7,5 e 15 mg. A dose diária recomendada é de até 15 mg, de acordo com tolerância e resposta ao tratamento.

#### **AGONISTAS B3**

Os agonistas dos receptores adrenérgicos beta-3 ( $\beta$ 3-AR) melhoram o enchimento vesical, com significativa melhora dos episódios de IU e do número de micções em 24 horas e melhora significativa também da qualidade de vida (17-20).

O único representante da classe, a mirabegrona, de apresentação de 50 mg, promove a redução significativa no número de micções em 24 horas e nos episódios de IUU, levando ao controle do número de micções e também de episódios de IUU, tanto em pacientes nunca tratados, como naqueles com falha ao tratamento medicamentoso prévio com antimuscarínicos (18, 20, 21). Ademais, a mirabegrona apresenta segurança e tolerabilidade semelhante à tolterodina (22).

#### **4.2.3. OPÇÕES TERAPÊUTICAS DISPONÍVEIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Atualmente o SUS não disponibiliza nenhuma opção farmacológica para o tratamento da incontinência urinária. No entanto, várias são as opções de manejo, controle e correção da condição presentes no SIGTAP:

0303150050 - TRATAMENTO DE OUTRAS DOENCAS DO APARELHO URINARIO

0409010499 - TRATAMENTO CIRURGICO DE INCONTINENCIA URINARIA VIA ABDOMINAL

0409020044 - INJECAO DE GORDURA / TEFLON PERI-URETRAL

0409020117 - TRATAMENTO CIRURGICO DE INCONTINENCIA URINARIA

0409070203 - OPERACAO DE BURCH

0409070270 - TRATAMENTO CIRURGICO DE INCONTINENCIA URINARIA POR VIA VAGINAL



0701060018 - BARREIRAS PROTETORAS DE PELE SINTETICA E/OU MISTA EM FORMA DE PO /  
PASTA E/OU PLACA



## 5. A TECNOLOGIA

### 5.1. Descrição

Os agonistas dos receptores adrenérgicos beta-3 ( $\beta$ 3-AR) melhoram o enchimento vesical, com significativa melhora dos episódios de IU e do número de micções em 24 horas e melhora significativa também da qualidade de vida (17-20).

A mirabegrona é um agonista dos receptores adrenérgicos do tipo  $\beta$ 3-AR indicado para o tratamento sintomático da urgência miccional, aumento da frequência de micções e IUU em adultos com síndrome da bexiga hiperativa(23).

A mirabegrona proporciona relaxamento do músculo liso da bexiga, com maior volume de esvaziamento, diminuindo a frequência das contrações sem esvaziamento, sem afetar a pressão de micção ou urina residual(23).

A mirabegrona não encontra-se disponível no rol de tecnologias do SUS, não estando presente nos registros do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e nem na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais mais atualizada (RENAME 2017).

### 5.2. Ficha técnica

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Mirabegrona

**Nome comercial:** Myrbetric®

**Fabricante:** Fabricado por: Avara Pharmaceutical Technologies, Inc., Norman, Oklahoma 73072 EUA. Embalado por: Astellas Pharma Europe B.V., Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, Holanda. Registrado e importado por: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. Av. Guido Caloi, 1935, Bloco B 2º andar – Bairro Santo Amaro – São Paulo – SP.

**Indicação aprovada na Anvisa:** tratamento sintomático da urgência miccional, aumento da frequência de micções e incontinência de urgência em adultos com síndrome da bexiga hiperativa.

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento da IUU.

**Posologia e Forma de Administração:** A dose recomendada de mirabegrona é de 50 mg uma vez ao dia.



**Patente:** Sob patente. Estima-se que a expiração da patente se dará em 2022<sup>1</sup>.

**Contraindicações:** Contraindicações extraídas da bula(23):

- 1) hipersensibilidade ao princípio ativo ou a quaisquer dos excipientes; e
- 2) é contraindicado para menores de 18 anos;

**Precauções e advertências**

- 1) Mirabegrona não foi estudada em pacientes com doença renal em estágio terminal e, portanto, seu uso não é recomendado nessa população de pacientes. Recomenda-se redução da dose para 25 mg em doentes renais graves.
- 2) Mirabegrona não é recomendada em pacientes com insuficiência hepática grave ou moderada.
- 3) Mirabegrona não é recomendada para pacientes hipertensos graves não controlados.
- 4) Deve haver cautela ao administrar mirabegrona em pacientes que tenham histórico de prolongamento do intervalo QT ou que utilizem medicamentos que levem ao prolongamento do intervalo QT.
- 5) Mirabegrona deve ser administrada com cautela em pacientes com obstrução infravesical clinicamente significativa ou em uso de antimuscarínicos.
- 6) Angioedema da face, lábios, língua e/ou laringe tem sido relatado com mirabegrona.
- 7) Gravidez - Categoria C: O uso de mirabegrona não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.
- 8) Lactação: Mirabegrona não deve ser administrada durante o aleitamento.

**Eventos Adversos:**

- **Comuns:** infecção do trato urinário, taquicardia, náusea, diarreia, constipação, tontura, dor de cabeça;
- **Incomum:** infecção vaginal, cistite, palpitação, fibrilação atrial, aumento da pressão arterial, dispepsia, gastrite, urticária, urupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular, prurido, inchaço das articulações, prurido vulvovaginal, elevação de GGT, elevação de AST, elevação de ALT;

---

<sup>1</sup> Remedy for overactive bladder comprising acetic acid anilide derivative as the active ingredient (CA2503570C; USRE44872E1; US7750029B2; US8835474B2). Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08893>; e <https://patents.google.com/patent/CA2503570>; <https://patents.google.com/patent/USRE44872>; <https://patents.google.com/patent/US7750029>; <https://patents.google.com/patent/US8835474>). Acesso em: 21/08/2018.



- **Raras:** edema palpebral, edema de lábio, vasculite leucocitoclástica, púrpura, angioedema.



## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da mirabegrona para o tratamento de IUU em adultos, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

### 6.1. Busca por Evidências

Para a condição avaliada, estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1. Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (PubMed) e Embase. Os termos utilizados para a busca encontram-se no Apêndice I.

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO.

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <b>População</b>            | Indivíduos $\geq$ 18 anos com incontinência urinária de urgência (IUU)  |
| <b>Intervenção</b>          | Mirabegrona em monoterapia ou associada à solifenacina  |
| <b>Comparação</b>           | Oxibutinina, solifenacina, tolterodina, darifenacina ou placebo   |
| <b>Desfechos (Outcomes)</b> | Nº de episódios de IU em 24 horas; Nº de episódios de IUU em 24h; Nº de episódios de urgência; Nº micções em 24 h; eventos adversos |

**Pergunta de Pesquisa:** Qual a eficácia e a segurança da mirabegrona no tratamento de pacientes com Incontinência Urinária de Urgência?

Como critério de inclusão, foram priorizadas revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados e estudos primários do tipo ensaios clínicos randomizados comparativos. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que não estavam presentes nas revisões sistemáticas. Os estudos incluídos em revisões sistemáticas, que realizaram estratificação por população com incontinência foram incluídos, pois as revisões sistemáticas não contemplaram essa população. Somente resumos de congressos de revisões sistemáticas com meta-análise que fornecessem as referências dos estudos incluídos foram considerados.

A busca das evidências resultou em 844 referências (169 no MEDLINE e 675 no EMBASE), que foram selecionadas conforme os critérios de elegibilidade estabelecidos acima (Apêndice II). Destas, 166 foram excluídas por estarem duplicadas. Seiscentos e sessenta e oito referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais noventa e duas referências tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.



No total, 70 estudos foram excluídos. Dezesesseis revisões foram excluídas: 1) seis eram revisões narrativas; 2) três não apresentaram meta-análise; 3) uma revisão sistemática de qualquer tipo de estudo; 4) um resumo não contemplava a população de interesse; 5) quatro resumos não apresentaram as referências dos estudos analisados. Em relação aos ensaios clínicos completos ou em formato de resumo, 40 foram excluídos: 1) sete haviam sido incluídos nas revisões sistemáticas; 2) cinco análises combinadas “*pooled*” cujos artigos analisados estavam presentes nas revisões sistemáticas incluídas; 3) três ensaios clínicos eram análises exploratórias de estudos incluídos; 4) um estudo era não comparativo; 5) dois artigos apresentaram dados que não foram passíveis de serem coletados; 6) dois estudos não compreendiam população de interesse; 7) dois estudos analisavam medicamentos que não são registrados no Brasil; 8) um estudo não analisou o objetivo de interesse; 9) 11 resumos pois havia o estudo original disponível; 10) três resumos apresentaram informações insuficientes ou não relevantes; 12) em dois resumos a população não era de interesse; 11) um estudo era experimental série de casos. Quinze estudos observacionais foram excluídos.

Foram incluídas 22 referências (21, 24-44): 1) Duas revisões sistemáticas com meta-análises de comparações diretas completas (24, 25); 2) Uma revisão sistemática de comparações diretas apresentada por 2 resumos de congresso (26, 27); 3) quatro revisões sistemáticas com meta-análise em rede (31-33, 44). 5) Três análises combinadas de ensaios clínicos randomizados, dois ECR originais (28, 29) e o outro ECR em forma de resumo de congresso (30); 6) Oito ensaios clínicos randomizados de 11 referências (21, 34-43). Dentre esses, um foi apresentado apenas em formato de resumo de congresso (40). As características destes estudos são apresentadas no Apêndice III.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Ensaios clínicos randomizados foram avaliados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool - ROB(45)* e revisões sistemáticas por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR 2(46)*.

## **6.2. Evidência Clínica**



As características dos estudos incluídos, dos participantes, dos desfechos de eficácia e segurança são apresentadas no apêndice III. Os principais resultados foram agrupados por desfechos, de acordo com o grupo de comparação e são descritos abaixo.

## 6.2.2. COMPARAÇÕES MIRABEGRONA VERSUS PLACEBO OU ANTIMUSCARÍNICOS

### DESFECHOS DE EFICÁCIA

#### NÚMERO DE EPISÓDIOS DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA EM 24 HORAS

##### *Mirabegrona versus placebo*

Treze publicações (12 estudos)(21, 24, 25, 29-31, 33-37, 44, 47) avaliaram o número de episódios de IU em 24h, entre os pacientes que receberam mirabegrona e aqueles que receberam placebo. No geral, esses estudos mostraram a superioridade da mirabegrona em relação ao placebo, com maior redução do número de episódios de IU, independente da dose de mirabegrona utilizada, com exceção do estudo de **Kuo et al. 2015**, que mostrou não haver diferença entre mirabegrona e placebo para esse desfecho.

A meta-análise de **Wu et al. 2014(24)** evidenciou a superioridade da mirabegrona em relação ao placebo, independentemente da dose de mirabegrona utilizada. Considerando os ECR que utilizaram doses diferentes de mirabegrona (mirabegrona geral), após um período médio de estudo de 12 semanas, a mirabegrona obteve a redução média de  $-0,54$  (IC 95%:  $-0,63$ ;  $-0,45$ ) em relação ao placebo ( $p < 0,001$ ). Considerando apenas estudos que avaliaram a mirabegrona na dose de 25 mg, houve uma redução média de  $-0,66$  (IC 95%:  $-0,91$ ;  $-0,40$ ) em relação ao placebo ( $p < 0,001$ ). Considerando apenas os estudos que avaliaram a mirabegrona na dose de 50 mg, houve uma redução média de  $-0,53$  (IC 95%:  $-0,66$ ;  $-0,40$ ) em relação ao placebo ( $p < 0,001$ ). E, considerando apenas a dosagem de 100 mg de mirabegrona, houve uma redução de  $-0,51$  (IC 95%:  $-0,67$ ;  $-0,36$ ) em relação ao placebo, após 12 meses de seguimento ( $p < 0,001$ ). Cabe ressaltar que todas essas meta-análises incluíram 2 ou mais estudos e, com exceção da análise da mirabegrona 25 mg, nenhuma das outras apresentou indicativo de heterogeneidade.

O estudo de **Cui et al. 2013(25)** foi uma revisão sistemática com meta-análise, que incluiu quatro ECR fase III, para avaliar a eficácia da mirabegrona 50 mg em relação ao placebo. Esse estudo mostrou que, após um tempo médio de 12 semanas, a mirabegrona 50 mg proporcionou uma redução média de  $-0,44$  (IC 95%:  $-0,59$ ,  $-0,29$ ) em relação ao placebo ( $p < 0,001$ ). Essa meta-análise não apresentou indicativo de heterogeneidade.





O estudo de **Drake et al. 2017(31)** trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise indireta em rede para avaliar a eficácia entre mirabegrona e toxina botulínica. Somente foram exibidos os resultados das meta-análises diretas (pairwise) que compararam mirabegrona versus placebo. Esse estudo mostrou que ambas as doses de 25 ou 50 mg de mirabegrona proporcionam reduções significativas no número de episódios de IU em relação ao placebo. Após um tempo médio de 12 semanas, pacientes em uso de mirabegrona 25 mg reduziram em média -0,53 (IC 95%: -0,69, -0,32) episódios de IU em 24 h a mais que aqueles em uso de placebo ( $p < 0,05$ ). Pacientes em uso de mirabegrona 50 mg reduziram em média -0,58 (IC 95%: -0,73, -0,42) o número de episódios de IU em 24 h em relação ao placebo ( $p < 0,05$ ).

**Freemantle et al. 2016 (44)** realizaram uma revisão sistemática com meta-análise em rede para avaliar a eficácia da mirabegrona nas doses de 25 e 50 mg versus a toxina botulínica 100 U e placebo. Essa revisão sistemática incluiu 19 ECR, dos quais oito avaliaram a mirabegrona. Para fins deste relatório, apenas as comparações entre mirabegrona e placebo serão exibidas.

O estudo **Maman et al. 2014(33)** realizou uma revisão sistemática com meta-análise bayesiana indireta para estimar a eficácia entre mirabegrona e vários antimuscarínicos, para os quais não existem comparações diretas. Foram reportados somente os resultados da meta-análise direta (pairwise) entre mirabegrona e placebo. Em relação ao placebo, após um tempo médio de 12 semanas (min-max.: 4-16 semanas), a mirabegrona 50 mg proporcionou uma redução média de -0,493 (IC 95%: -0,368, -0,619) no número de episódios de IU diários ( $p < 0,05$ ).

A análise post-hoc feita por **Chapple et al. 2015(47)** aglomerou dados de três ECR fase 3, reportando desfechos de eficácia para a mirabegrona 50 mg de acordo com o padrão de incontinência basal. Para toda a população incontinente, após um tempo médio de 12 semanas, a mirabegrona 50 mg reduziu em média -0,40 (IC 95%: -0,58, -0,21) o número de episódios de IU diários em relação ao placebo ( $p < 0,001$ ). Para a população com número de episódios de IU inicial  $\geq 2$ , a mirabegrona 50 mg ocasionou uma redução média de -0,58 (IC 95%: -0,91, -0,24) em relação ao placebo ( $p < 0,001$ ). Por fim, para a população com número de episódios de IU inicial  $\geq 4$ , a mirabegrona 50 mg levou a uma redução média de -0,85 (IC 95%: -1,52, -0,18) no número de episódios de IU em 24h em relação ao placebo ( $p < 0,001$ ).

**Yamaguchi et al. 2015(34)** evidenciaram uma redução média (DP) do número de episódios de IU em 24h de -1,29 (1,938); -1,20 (1,455); -1,28 (1,355); e -0,64 (1,360), respectivamente para mirabegrona nas doses 25, 50 e 100 mg e para o placebo, após um tempo



médio de seguimento de 14 semanas. De acordo com o estudo, qualquer grupo de terapia com mirabegrona, independentemente da dose, foi superior ao placebo ( $p < 0,001$ ).

De acordo com o ECR de **Kuo et al. 2015(35)**, apesar da maior redução no número de episódios de IU em 24h, entre o início e o fim do seguimento, no grupo que recebeu mirabegrona 50 mg, essa diferença não foi significativa em relação ao placebo ( $p = 0,112$ ). Após 14 semanas de seguimento, o grupo que recebeu mirabegrona 50 mg reduziu em média (DP) -1,37 (3,72) episódios de IU/dia. Considerando o mesmo período, no grupo que recebeu placebo essa redução foi de -0,58 (2,51) episódios de IU/dia (Redução de -0,84 a favor da mirabegrona em relação ao placebo).

No ECR SCORPIO (**Khullar et al. 2013 e 2015(21, 36)**) ambas as doses de mirabegrona promoveram redução superior ao placebo no número de episódios de IU/dia. Entre o início do estudo e quatro semanas de seguimento, os indivíduos em uso de mirabegrona 100 mg apresentaram uma redução média de -0,38 (IC 95%: -0,71, -0,05) no número de episódios de IU/dia, em relação ao placebo ( $p = 0,002$ ). No mesmo período de avaliação, a mirabegrona 50 mg propiciou uma redução média de -0,39 (IC 95%: -0,71, -0,06) nos episódios de IU/dia, em relação ao placebo ( $p = 0,002$ ). Já em 12 meses, houve redução de -0,29 (IC 95%: -0,61, -0,03) e de -0,41 (IC 95%: -0,72, -0,09) no número de episódios de IU/dia, respectivamente para mirabegrona 100 mg e mirabegrona 50 mg, em relação ao placebo ( $p < 0,05$  p/ ambas).

O ECR de **Herschorn et al. 2013(37)** avaliou a eficácia da mirabegrona nas doses de 25 mg e 50 mg em relação ao placebo. De acordo com os dados do estudo, a mirabegrona foi superior ao placebo, independentemente do tempo de avaliação (4 e 12 semanas) e da dose. Após 4 semanas, as reduções no número de episódios de IU/dia, em relação ao placebo, foram de -0,34 (IC 95%: -0,68, -0,01) e de -0,51 (IC 95%: -0,85, -0,17), respectivamente para mirabegrona 25 mg e 50 mg ( $p < 0,05$  para ambas em relação ao placebo). Após 12 semanas, as reduções no número de episódios de IU/dia, em relação ao placebo, foram de -0,40 (IC 95%: -0,74, -0,06) e de -0,42 (IC 95%: -0,76, -0,08), respectivamente para mirabegrona 25 mg e 50 mg ( $p < 0,05$  para ambas em relação ao placebo).

### ***Mirabegrona versus antimuscarínicos***

Oito estudos (11 publicações) avaliaram a eficácia da mirabegrona em relação aos antimuscarínicos(24, 26, 27, 29, 32, 33, 37, 39-42). A maioria dos antimuscarínicos não apresentou diferença em relação à mirabegrona para a redução no número de episódios de



IU/dia. Um estudo evidenciou a superioridade da mirabegrona 100 mg em relação à tolterodina 4 mg(24). Outro estudo evidenciou a superioridade da solifenacina em relação à mirabegrona(32). Estudos que avaliaram a mirabegrona como terapia adicional (*add-on*) à solifenacina versus a monoterapia de solifenacina, evidenciaram maior redução no número de episódios de IU/dia no esquema combinado(38-42).

A revisão sistemática com meta-análise de **Wu et al. 2014(24)** evidenciou que a mirabegrona 100 mg promove redução significativa no número de episódios de IU/dia em relação à tolterodina 4 mg. A mirabegrona 50 mg promoveu uma redução média de  $-0,23$  (IC 95%:  $-0,50, 0,03$ ) episódios de IU/dia em relação à tolterodina ( $p=0,09$ ), após 12 semanas, em média, de terapia. Essa meta-análise considerou três ECR, porém houve indicativo de presença de heterogeneidade significativa ( $I^2: 99\%$ ). A mirabegrona 100 mg ocasionou uma redução média de  $-0,23$  (IC 95%:  $-0,34, -0,12$ ) episódios de IU/dia em relação ao placebo ( $< 0.00001$ ), após 12 semanas, em média, de terapia. Essa meta-análise considerou quatro ECR e não houve indicativo de presença de heterogeneidade ( $I^2: 0\%$ ). Uma análise geral, considerando tanto a mirabegrona em 50 mg, quanto em 100 mg, evidenciou uma redução média de  $-0,25$  (IC 95%:  $-0,43, -0,06$ ) episódios de IU/dia em relação ao placebo ( $p=0,009$ ). Essa meta-análise concatenou resultados de quatro ECR (3 análises para a mirabegrona 50 mg e 4 análises para mirabegrona 100 mg) e houve indicativo de presença de heterogeneidade significativa ( $I^2: 97\%$ ). É importante ressaltar que essa meta-análise concatenou comparações diferentes de um mesmo estudo o que agrega um viés considerável à análise, haja vista que os ECRs individuais tem populações específicas e com poder estatístico determinado para detectar diferenças de efeito preestabelecido. Não houve uma tentativa de correção do N do braço comparador comum (tolterodina), sendo utilizado o N total randomizado.

O estudo de **Obloza et al. 2017(32)** foi uma revisão sistemática com meta-análise indireta (método de Bucher) que avaliou a eficácia da mirabegrona 50 mg em relação aos antimuscarínicos fesoterodina, propiverina, solifenacina, tolterodina, oxibutinina e tróspio. Com exceção da solifenacina, a mirabegrona 50 mg não apresentou diferença em relação a todos os demais antimuscarínicos, para a redução de episódios de IU em 24h. Em relação à tolterodina 4 mg, a mirabegrona proporcionou uma redução média de  $-0,051$  (IC 95%:  $-0,35, 0,24$ ) episódios de IU/dia ( $p=0,85$ ). A solifenacina na dose de 5 mg levou a uma redução média de  $0,246$  (IC 95%:  $-0,26, 0,75$ ) episódios de IU/dia em relação à mirabegrona 50 mg ( $p=0,13$ ). No entanto, a solifenacina na dose de 10 mg/dia foi superior à mirabegrona 50 mg; houve uma redução média



de 0,48 (IC 95%: 0,26, 0,7) episódios de IU/dia ( $p=0,04$ ). A oxibutinina levou a uma redução média de 0.109 (IC 95%: -0,01, 0,38) episódios de IU/dia, em relação à mirabegrona 50 mg ( $p=0,70$ ). É importante ressaltar que, apesar de o estudo levar em consideração o tempo de seguimento para definir os critérios de homogeneidade e similaridade do modelo de meta-análise indireta, não foram divulgados os tempos de seguimento dos estudos incluídos e nem mesmo uma estimativa média.

A revisão sistemática de **Maman et al. 2014(33)** realizou uma meta-análise bayesiana indireta para avaliar a eficácia entre mirabegrona 50 mg e os antimuscarínicos darifenacina, tolterodina, fesoterodina, oxibutinina e solifenacina. Essa revisão sistemática mostrou não haver diferença significativa na redução do número de episódios de IU/dia entre a tolterodina e qualquer um dos antimuscarínicos avaliados. Em relação à tolterodina 4 mg, a mirabegrona 50 mg proporcionou uma redução média de 0,088 (IC 95%: -0,057, 0,234) episódios de IU/dia ( $p>0,05$ ). A mirabegrona levou a uma redução média de 0,132 (IC 95%: -0,270, 0,536) e de 0,294 (IC 95%: -0,200, 0,786) episódios de IU/dia, respectivamente, em relação à darifenacina 15 mg e 7,5 mg ( $p>0,05$  para ambas as comparações). A oxibutinina 10 mg levou a uma redução média de 0,143 (IC 95%: -0,396, 0,684) episódios de IU/dia em relação à mirabegrona ( $p>0,05$ ). A solifenacina 10 mg levou a uma redução média de -0,237 (IC 95%: -0,486, 0,011) episódios de IU/dia, em relação à mirabegrona 50 mg. Já para a solifenacina 5 mg, essa redução média foi de -0,234 (IC 95%: -0,479, 0,011) ( $p>0,05$  para ambas as comparações).

Os estudos de **Salvi et al. 2017(26)** e **Sebastianelli et al. 2017(27)** avaliaram a eficácia e a segurança da mirabegrona nas doses de 50 mg e 100 mg em relação à tolterodina. Os resultados de segurança (**Salvi et al. 2017**) serão relatados mais adiante. Apesar de essa revisão sistemática se sobrepôr, em parte, em termos de estudos incluídos, à revisão sistemática de **Wu et al. 2014(24)**, optamos por mantê-la, pois é mais recente e inclui novos estudos, apesar de ser um resumo de congresso. Nesse estudo, apesar de não ser significativo, a mirabegrona 50 mg promoveu uma redução média de -0,09 (IC 95%: -0,35, 0,17) episódios de IU/dia, em relação à tolterodina 4 mg ( $p=0,49$ ). Já a mirabegrona na dose de 100 mg promoveu uma redução média de -0,07 (IC 95%: -0,26, 0,12) episódios de IU/dia, em relação à tolterodina 4 mg ( $p=0,48$ ).

Os ECR de **Herschorn et al. 2017(38)** e **Robinson et al. 2017(39)** avaliaram a eficácia da combinação de solifenacina 5 mg com a mirabegrona, nas doses de 25 e 50 mg, versus a monoterapia de solifenacina. Dessa forma, o objetivo é avaliar o incremento em eficácia promovido pela adição de mirabegrona. Os dados de funcionalidade (**Robinson et al. 2017**)



serão relatados adiante. Ao final de 18 meses de seguimento, a utilização da combinação mirabegrone 25 mg/ solifenacina 5 mg ocasionou uma redução média de  $-0,25$  (IC 95%:  $-0,49$ ,  $-0,01$ ) episódios de IU/24h, em relação à monoterapia de solifenacina 5 mg ( $p=0,072$ ). Esse estudo ainda segregou os resultados de acordo com o uso prévio de medicamentos para bexiga hiperativa. No grupo de pacientes que havia feito uso prévio, a associação mirabegrone 25 mg/ solifenacina 5mg promoveu uma redução média de  $-0,54$  (IC 95%:  $-0,89$ ,  $-0,19$ ) episódios de IU/dia, em relação à monoterapia com solifenacina 5 mg ( $p<0,05$ ). No entanto, para aqueles pacientes sem o uso prévio de medicamentos para bexiga hiperativa, essa diferença não foi significativa ( $0,01$  (IC 95%  $-0,32$ ,  $0,34$ ),  $p>0,05$ ). A utilização da combinação mirabegrone 50 mg/ solifenacina 5 mg ocasionou uma redução média de  $-0,20$  (IC 95%:  $-0,44$ ,  $0,04$ ) episódios de IU/24h, em relação à monoterapia de solifenacina 5 mg ( $p=0,033$ ). Segregando por uso prévio de medicamentos para bexiga hiperativa, no grupo que fez uso prévio, a associação mirabegrone 50 mg/ solifenacina 5 mg ocasionou uma redução média de  $-0,39$  (IC 95%:  $-0,74$ ,  $-0,04$ ) em relação à monoterapia de solifenacina 5 mg ( $p<0,05$ ). Porém, para aqueles pacientes sem o uso prévio de medicamentos para bexiga hiperativa, essa diferença não foi significativa:  $-0,01$  (IC 95%:  $-0,34$ ,  $0,32$ ),  $p>0,05$ ).

O ECR de **Gratzke et al. 2017(40)** avaliou a eficácia da combinação de mirabegrone 50 mg/ solifenacina 5 mg versus a monoterapia de solifenacina 5 mg. Ou seja, o estudo buscou investigar o incremento em eficácia promovido pela adição de mirabegrone 50 mg. Após 12 meses de seguimento, os pacientes que receberam a combinação reduziram, em média,  $-2,03$  ( $-2,14$ ,  $-1,93$ ) episódios de IU/24h ( $p<0,05$ ), enquanto que, para aqueles em uso de solifenacina 5 mg, a redução foi de  $-1,90$  ( $-2,12$ ,  $-1,69$ ) episódios. Dessa forma, a utilização da combinação promove uma redução média de  $-0,13$  (IC 95%:  $-0,37$ ,  $0,11$ ) episódios de IU/dia em relação à monoterapia com solifenacina 5 mg ( $p=0,002$ ).

Os ECR de **Drake et al. 2016(41)** e **Mac Diarmid et al. 2016(42)** avaliaram a eficácia e desfechos de funcionalidade relatados pelos pacientes, para as associações de mirabegrone 50 mg/ solifenacina 5 mg e mirabegrone 50 mg/ solifenacina 10 mg versus as monoterapias de solifenacina 5 mg e 10 mg, respectivamente. Após 18 semanas de seguimento, a combinação mirabegrone 50 mg/ solifenacina 5 mg propiciou uma redução média de  $-0,26$  (IC 95%:  $-0,47$ ,  $-0,05$ ) episódios de IU/dia em relação à monoterapia de solifenacina 5 mg ( $p=0,001$ ). Já a combinação de mirabegrone 50 mg/ solifenacina 10 mg ocasionou uma redução média de  $-0,13$



(IC 95%: -0,34, -0,08) episódios de IU/dia em relação à monoterapia de solifenacina 10 mg (p=0,008).

### ***Diferentes doses de Mirabegrona***

Dois estudos (3 publicações)(26, 27, 44) avaliaram o efeito das diferentes doses de mirabegrona (25, 50 e 100 mg) na redução de episódios de IU/24h.

A revisão sistemática com meta-análise em rede de **Freemantle et al. 2016(44)** avaliou a eficácia da mirabegrona 25 mg versus a mirabegrona 50 mg, para a redução do número de episódios de IU/dia. De acordo com esse estudo, não houve diferença estatisticamente significativa para a comparação. A mirabegrona 25 mg proporciona uma redução média de -0,08 (IC 95%: -0,40, 0,23) episódios de IU/24h em relação à mirabegrona 50 mg (p>0,05).

As revisões sistemáticas de **Salvi et al. 2017(26)** e **Sebastianelli et al. 2017(27)** avaliaram a eficácia e a segurança das dosagens de 50 e 100 mg de mirabegrona. Os resultados de segurança (**Salvi et al. 2017**) serão descritos adiante. A revisão de eficácia incluiu 5 ECR e não apresentou indicação de heterogeneidade significativa ( $I^2=36%$ ). De acordo com esses estudos, a mirabegrona de 100 mg promove uma redução média diária de 0,15 (IC 95%: -0,02, 0,31) episódios de IU em relação à mirabegrona de 50 mg, porém esse resultado não atingiu significância estatística (p=0,08).

### **NÚMERO DE MICÇÕES EM 24 HORAS**

#### ***Mirabegrona versus placebo***

Dez estudos avaliaram as diferentes doses de mirabegrona (25, 50 e 100 mg) versus placebo para o desfecho número de micções por dia, sendo cinco revisões sistemáticas(24, 25, 33, 41, 44), dois ECR(34, 35) e três análises post-hoc de ECR(29, 30, 47). No geral, esses estudos mostraram a superioridade da mirabegrona em relação ao placebo, com maior redução do número de micções por dia, independente da dose de mirabegrona utilizada.

A meta-análise de **Wu et al. 2014(24)** evidenciou a superioridade da mirabegrona em relação ao placebo, independentemente da dose de mirabegrona utilizada. Considerando os ECR que utilizaram doses diferentes de mirabegrona (mirabegrona geral), após um período médio de estudo de 12 semanas, a mirabegrona obteve a redução média de -0,55 (IC 95%: -0,63; -0,47) em relação ao placebo (p<0,0001). Com a mirabegrona nas doses de 25 mg, 50 mg e 100 mg, foram observadas reduções médias no número de micções em 24h,



respectivamente de  $-0.44$ ,  $-0.59$  e  $-0.65$ , em relação ao placebo ( $p < 0,001$ ). Cabe ressaltar que todas essas meta-análises incluíram 2 ou mais estudos e, com exceção da análise da mirabegrona 25 mg, nenhuma das outras apresentou indicativo de heterogeneidade.

Na meta-análise de **Cui et al. (2013) (25)** a diferença média do número de micções/dia foi de  $-0.62$  (IC 95%:  $-0,80$ ,  $-0,45$ ), entre a mirabegrona de 50 mg e placebo ( $p < 0,001$ ), após um tempo médio de 12 semanas, em quatro ECR, sem aparente heterogeneidade estatística.

Na meta-análise em rede de **Drake et al. 2017(31)** foi demonstrado que ambas as doses de 25 ou 50 de mirabegrona proporcionam reduções significativas no número médio de micções/dia em relação ao placebo ( $p < 0.05$ ), sendo observada uma maior redução com a dosagem de mirabegrona de 50 mg ( $-0.65$ ).

Em outra meta-análise em rede, de **Freemantle et al. 2016 (44)**, ambas as doses de 25 ou 50 de mirabegrona proporcionam reduções significativas no número médio de micções/dia em relação ao placebo ( $p < 0.05$ ). No entanto, não foram observadas diferenças significativas ao comparar as doses de 25 ou 50 de mirabegrona ( $p > 0.05$ ).

A revisão sistemática com meta-análise bayesiana indireta de **Maman et al. 2014(33)** não demonstrou redução significativa, em relação ao número médio de micções/dia, quando comparada a mirabegrona 50 mg versus placebo.

Na análise post-hoc feita por **Chapple et al. 2015(47)**, em toda a população incontinente ou com número de episódios de IU inicial  $\geq 2$  ou  $\geq 4$ , após um tempo médio de 12 semanas, a mirabegrona 50 mg reduziu, significativamente, o número médio de micções por dia, se comparada ao placebo ( $p < 0,001$ ).

**Yamaguchi et al. 2015(34)** evidenciaram uma redução média (DP) do número de micções/dia de  $-1,94$ ;  $-2,12$ ;  $-1,97$ ; e  $-1,18$ , respectivamente para mirabegrona nas doses 25, 50 e 100 mg e placebo, após um tempo médio de seguimento de 14 semanas. De acordo com o estudo, qualquer grupo de terapia com mirabegrona, independentemente da dose, foi superior ao placebo ( $p < 0,001$ ).

**Kuo et al. 2015 (35)** demonstrou uma diferença significativa na redução média do número de micções/dia entre mirabegrona 50 mg e placebo de  $-1.42$  ( $p = 0.04$ ).

### ***Mirabegrona versus antimuscarínicos***



Quatro estudos avaliaram as diferentes doses de mirabegrona (25, 50 e 100 mg) versus antimuscarínicos para o desfecho número de micções por dia, sendo três revisões sistemáticas(24, 32, 33) e um ECR (43). Exceto para solifenacina, as revisões sistemáticas demonstraram não haver diferenças significantes na redução no número médio de micções/dia entre a mirabegrona e os antimuscarínicos avaliados. O ECR não demonstrou a não inferioridade de mirabegrona em relação à solifenacina.

A revisão sistemática com meta-análise de **Wu et al. 2014(24)** evidenciou que a mirabegrona 100 mg promove redução significativa no número de médio de micções por dia em relação à tolterodina 4 mg, ocasionando uma redução média de  $-0,23$  (IC 95%:  $-0,40, -0,12$ ) no número de médio de micçãoe/dia ( $p = 0.008$ ), após 12 semanas. Essa meta-análise considerou quatro ECR e não houve indicativo de presença de heterogeneidade ( $I^2 = 41\%$ ). Uma análise geral, considerando tanto a mirabegrona em 50 mg e 100 mg (total), evidenciou uma redução média de  $-0,17$  no número de médio de micçãoe/dia relação a tolterodina 4 mg, mas não significativa ( $p=0,07$ ). Essa meta-análise concatenou resultados de quatro ECR (3 análises para a mirabegrona 50 mg e 4 análises para mirabegrona 100 mg) e houve indicativo de presença de heterogeneidade significativa ( $I^2: 85\%$ ). É importante ressaltar que essa meta-análise concatenou comparações diferentes de um mesmo estudo, o que agrega um viés considerável à análise, haja vista que os ECRs individuais tem populações específicas e com poder estatístico determinado para detectar diferenças de efeito preestabelecido.

A revisão sistemática com meta-análise indireta (método de Bucher) de **Obloza et al. 2017(32)** avaliou a eficácia da mirabegrona 50 mg em relação aos antimuscarínicos fesoterodina, propiverina, solifenacina, tolterodina, oxibutinina e tróspio. Com exceção da solifenacina, a mirabegrona 50 mg não apresentou diferença em relação a todos os demais antimuscarínicos, para a redução no número médio de micções/dia. Em relação à tolterodina 4 mg, a mirabegrona proporcionou uma redução média de  $0,102$  (IC 95%:  $-0,37, 0,57$ ) no número médio de micções/dia ( $p=0,9$ ). A solefenacinanas doses de 5 mg e 10 mg foi superior à mirabegrona 50 mg, em relação ao número médio de micções/dia ( $p<0.05$ ). A solifenacina, na dose de 5 mg, levou a uma redução média significativa de  $0.435$  (IC 95%:  $0,21, 0,65$ ), no número médio de micções/dia, em relação à mirabegrona 50 mg ( $p=0,0001$ ). A solifenacina na dose de 10 mg/dia foi superior à mirabegrona 50 mg, com uma redução média de  $0.802$  (IC 95%:  $0,58, 1,02$ ) no número médio de micções/dia ( $p<0.0001$ ). A oxibutinina levou a uma redução média de  $0.73$  (IC 95%:  $-0,01, 0,38$ ) no número médio de micções/dia, em relação à mirabegrona 50





mg (>0,05) em pacientes previamente tratados com antimuscarínicos. É importante ressaltar que, apesar de o estudo levar em consideração o tempo de seguimento para definir os critérios de homogeneidade e similaridade do modelo de meta-análise indireta, não foram divulgados os tempos de seguimento dos estudos incluídos e nem mesmo uma estimativa média.

A revisão sistemática com meta-análise bayesiana indireta de **Maman et al. 2014(33)** avaliou a eficácia entre mirabegrona 50 mg e os antimuscarínicos darifenacina, tolterodina, fesoterodina, oxibutinina e solifenacina. Exceto para solifenacina 10 mg, a revisão sistemática demonstrou não haver diferenças significantes na redução no número médio de micções/dia entre a mirabegrona e qualquer um dos antimuscarínicos avaliados, mesmo quando analisados somente os pacientes que tinham mais de um episódio de IU na linha de base. A solifenacina 10 mg foi superior a mirabegrona 50 mg em relação ao número médio de micções/dia, analisando todos os pacientes (-0.584;  $p < 0.05$ ). O efeito da solifenacina 10 mg na redução número médio de micções/dia foi ainda maior nos pacientes que tinham mais de um episódio de IU na linha de base (-0.7222;  $p < 0.05$ ).

No estudo de **Batista et al. 2015(43)**, a diferença média ajustada no número médio de micções/24 h foi de -0,18 (IC 95%: -0,42, 0,06) e, portanto, a não inferioridade de mirabegrona em relação à solifenacina não foi demonstrada (Esse estudo considerou uma margem de não inferioridade de -0,20 para a diferença entre solifenacina ou mirabegrona; ou seja, o limite inferior do IC95% não poderia ultrapassar -0,20).

#### ***Diferentes doses de Mirabegrona***

Nos estudos de **Salvi et al. 2017(26)** e **Sebastianelli et al. 2017(27)** foi avaliado a eficácia e a segurança da mirabegrona nas doses de 50 mg e 100 mg em relação à tolterodina 4mg. No entanto, não foram observadas diferenças no número médio de micções/dia entre mirabegrona nas doses de 50 mg e 100 mg em relação à tolterodina.

#### **NÚMERO DE EPISÓDIOS DE URGÊNCIA EM 24 HORAS**

Sete estudos relataram o desfecho número de episódios de urgência em 24 horas, sendo duas revisões sistemáticas com meta-análises de comparações diretas (25, 32), duas meta-análises de comparações indiretas (31, 44) e três ECR (28, 34, 35). No geral, esses estudos mostraram a superioridade da mirabegrona em relação ao placebo, com maior redução do número de episódios de urgência, independente da dose de mirabegrona utilizada, com exceção dos estudos de **Yamaguchi et al. 2015(34)** e **Kuo et al. 2015 (35)**, nos quais não foi



evidenciado o benefício da mirabegrona 25 e 50 mg. No entanto, no estudo **Yamaguchi et al. 2015(34)**, o efeito da mirabegrona na dose de 100 mg foi significativo. Ademais, quando comparado a outros antimuscarínicos registrados no país, a mirabegrona 50 mg não apresentou superioridade. Dentre os antimuscarínicos analisados, a solifenacina demonstrou ser superior a mirabegrona 50 mg para esse desfecho.

### ***Mirabegrona versus placebo***

Na meta-análise de três ensaios clínicos randomizados, de **Cui et al. (2013) (25)**, foi observada uma redução de -0,60 (IC 95%: -0,85; 0,36) no número de episódios de urgência em 24 horas, entre a mirabegrona 50 mg e placebo (  $p < 0.00001$ ), após 12 semanas de seguimento.

Na meta-análise em rede de **Drake et al. 2017(31)** foi demonstrado que ambas as doses de 25 ou 50 mg de mirabegrona proporcionaram uma redução significativa de -0,58 e -0,75, respectivamente, no número de episódios de urgência/dia, em relação ao placebo ( $p < 0.05$ ).

Na meta-análise em rede de **Freemantle et al. 2016 (44)**, ambas as doses de 25 ou 50 mg de mirabegrona proporcionam reduções significativas no número de episódios de urgência/dia, em relação ao placebo ( $p < 0.05$ ). Ao comparar as doses de 25 ou 50 mg de mirabegrona, não foram observadas diferenças significativas ( $p > 0.05$ ), mesmo após ajuste pela severidade do episódio de incontinência urinária na linha de base.

**Chapple et al. 2015(47)** realizou uma análise *post-hoc*, estratificando a população em incontinente, com número de episódios de IU inicial  $\geq 2$  ou com número de episódios de IU inicial  $\geq 4$ . Para todos os subgrupos, a mirabegrona 50 mg reduziu, significativamente, o número de episódios de urgência/dia se comparada ao placebo ( $p < 0,001$ ), após um tempo médio de 12 semanas.

No ensaio clínico randomizado (ECR) de **Yamaguchi et al. 2015(34)** foi observada uma redução média (DP) do número de episódios de urgência/dia, em relação a linha de base, de 2,48 (2.605), para mirabegrona na dose de 100 mg em relação ao placebo ( $p = 0.011$ ).

No ECR de **Kuo et al. 2015 (35)** não foi observada diferença na redução média do número de episódios de urgência/dia entre mirabegrona 50 mg e placebo (-0,46;  $p = 0,446$ ).

### ***Mirabegrona versus antimuscarínicos***

Na meta-análise em rede de **Obloza et al. 2017(32)**, a mirabegrona 50 mg não apresentou diferença em relação à tolterodina 4 mg, quanto à redução média nos episódios de



urgência/dia. A solifenacina, nas dosagens de 5 e 10 mg, foi superior à mirabegrona 50 mg, quanto ao no número de episódios de urgência/dia ( $p < 0.05$ ). A solifenacina acarretou em uma redução média significativa no número de episódios de urgência/dia na dose de 5 mg de 0.69 (IC 95%: 0,94, 0,44;  $p = 0,02$ ) e na dose de 10 mg, de 0.99 (IC 95%: 0,74, 1, 24;  $p = 0.0007$ ), em relação à mirabegrona 50 mg. É importante ressaltar que, apesar de o estudo levar em consideração o tempo de seguimento para definir os critérios de homogeneidade e similaridade do modelo de meta-análise indireta, não foram divulgados os tempos de seguimento dos estudos incluídos e nem mesmo uma estimativa média.

#### **NÚMERO DE EPISÓDIOS DE IUU EM 24 HORAS**

Três ensaios clínicos randomizados relataram o desfecho número de episódios de IUU em 24 horas (34, 35, 37). No geral, esses estudos mostraram a superioridade da mirabegrona em relação ao placebo, independente da dose. Não foram encontrados, para este desfecho, estudos que compararam a mirabegrona versus outros antimuscarínicos.

O ECR de **Yamaguchi et al. 2015(34)** evidenciou uma redução média (DP) do número de episódios de IUU /dia de -1,14; -1,09; -2,48; e -1,83, respectivamente para mirabegrona nas doses 25, 50 e 100 mg e para o placebo, entre a linha de base e após um tempo médio de seguimento de 12 semanas. De acordo com os resultados do estudo, qualquer grupo de terapia com mirabegrona, independentemente da dose, foi superior ao placebo ( $p < 0,001$ ).

No ECR de **Kuo et al. 2015 (35)** não foi observada diferença significativa na redução média do número de episódios de IUU /dia entre mirabegrona 50 mg e placebo (-1,15;  $p = 0,083$ ).

No ECR de **Herschorn et al. 2013(37)** a mirabegrona foi superior ao placebo após 4 semanas de seguimento, independentemente da dose. Após 4 semanas, as reduções no número de episódios de IUU/dia foram de -0,39 (IC 95%: -0,69, -0,08) e de -0,36 (IC 95%: -0,67, 0,05), respectivamente para mirabegrona 25 mg e 50 mg, em relação ao placebo ( $p < 0,05$  para ambas em relação ao placebo).



### **DESFECHOS SECUNDÁRIOS: TAXA DE CURA**

Quatro estudos descreveram a probabilidade de redução de desfechos miccionais, sendo três revisões sistemáticas com meta-análise em rede (31-33) e um ensaio clínico randomizado (21, 36).

#### ***Mirabegrona versus placebo***

Na meta-análise em rede de **Drake et al. 2017 (31)**, a chance de redução de 100% ou  $\geq 50\%$  EIU/dia, em pacientes em uso de mirabegrona, foi significativamente superior em relação ao placebo, independentemente da dosagem (25 ou 50 mg).

Na meta-análise em rede de **Freemantle et al. 2016 (44)**, não foram observadas diferenças significantes nas probabilidades de atingir redução de 100%,  $\geq 50\%$  EIU/dia ou redução de 100% de episódios de urgência/dia ( $p > 0.05$ ), para mirabegrona versus placebo. Somente em um ECR foi demonstrado que em pacientes em uso de mirabegrona 25 mg, a chance de redução de  $\geq 50\%$  EIU/dia foi superior em relação ao placebo (OR = 1.87; IC 95%: 1,03, 3,47);  $P < 0.05$ ). Ao comparar as doses de mirabegrona de 25 e 50 mg, também não foram observadas diferenças significantes nas probabilidades de pacientes atingirem redução de 100%,  $\geq 50\%$  EIU/dia ou redução de 100% de episódios de urgência/dia ( $p > 0.05$ ).

No ECR Scorpio (**Khullar et al. 2015(36)** e **Khullar et al. 2013(21)**), a chance de redução de 50% no número de EIU em 24 horas foi significativamente superior em pacientes em uso de mirabegrona, independente da dose ser de 50 ou 100 mg, comparado àqueles que receberam placebo ( $p < 0,05$ ). No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre mirabegrona 50 ou 100 mg e placebo, na probabilidade de redução de 100% no número de EIU em 24 horas ( $p > 0,05$ ).

#### ***Mirabegrona versus antimuscarínicos***

Na meta-análise em rede de **Maman et al. 2014 (33)**, para o desfecho frequência de micções, as probabilidades do placebo ou da tolterodina 4mg serem melhores do que a mirabegrona, na população em geral, foram de 0% e 2.6%, nas margens de superioridade de 0 episódios por dia, e 0% nas demais margens de superioridade de 0.5 e 1 episódio por dia. Solifenacina 10 mg apresentou uma probabilidade de 100% de ser mais eficaz em reduzir a frequência de micções, em comparação com a mirabegrona.

### **DESFECHOS SECUNDÁRIOS MICCIONAIS: EPISÓDIOS DE NOCTÚRIA**



### ***Mirabegrona versus placebo***

Quatro estudos reportaram o desfecho episódio de noctúria com mirabegrona versus placebo (25, 34, 35, 44). Tanto na meta-análise direta como na meta-análise em rede, foi observada uma redução significativa no número de episódios de noctúria/dia com o uso da mirabegrona 50 mg. No entanto, nos ECRs de **Yamaguchi et al. 2015(34)** e **Kuo et al. 2015 (35)**, não foram observadas diferenças para esse desfecho, quando se compara a mirabegrona ao placebo.

Na meta-análise direta de **Cui et al. 2013 (25)**, foi observada uma redução significativa no número de episódios de noctúria/dia, com o uso da mirabegrona 50 mg em comparação com o placebo.

Na meta-análise em rede de **Freemantle et al. 2016 (44)**, a redução no número de episódios de noctúria foi significativa com o uso da mirabegrona em relação ao placebo, independentemente da dosagem de mirabegrona (25 ou 50 mg). Ao comparar essas doses, não foi encontrada diferença significativa no efeito ( $p > 0.05$ ).

No ECR de **Yamaguchi et al. 2015(34)** não foram encontradas diferenças na redução média de episódios de noctúria para a mirabegrona nas doses de 25, 50 e 100 mg e para o placebo, entre a linha de base e após um tempo médio de seguimento de 12 semanas.

No ECR de **Kuo et al. 2015 (35)** não foi observada diferença significativa na redução média do número de episódios de noctúria entre mirabegrona 50 mg e placebo ( $p = 0,484$ ).

### **DESFECHOS SECUNDÁRIOS MICCIONAIS: VOLUME POR MICÇÃO E FREQUÊNCIA MICCIONAL**

#### ***Mirabegrona versus placebo***

Três estudos reportaram o desfecho volume por micção para a mirabegrona comparada ao placebo (25, 28, 35), sendo que o uso da mirabegrona favoreceu o aumento do volume por micção em todos esses estudos.

Na meta-análise direta de **Cui et al. 2013 (25)**, foi observado um aumento significativo no volume médio de esvaziamento por micção/dia com o uso da mirabegrona 50 mg de 12.99 ml (IC 95%: 9.85, 16.12;  $p < 0.00001$ ) em comparação com o placebo.

No estudo de **Yamaguchi et al. 2015(34)** foi evidenciado um aumento no volume urinado, com mirabegrona nas doses de 25, 50 e 100 mg e com o placebo, entre a linha de base



e após um tempo médio de seguimento de 12 semanas. De acordo com o estudo, qualquer grupo de terapia com mirabegrona, independentemente da dose, foi superior ao placebo ( $p < 0,001$ ).

No ECR de **Kuo et al. 2015 (35)** foi observado um aumento significativo no volume por micção de 16.70 ml com a mirabegrona 50 mg em relação ao placebo ( $p = 0,013$ ).

**Chapple et al. 2015(47)** realizou uma análise pos-hoc de toda a população incontinente ou somente daqueles com número de episódios de IU inicial  $\geq 2$  ou  $\geq 4$ . A mirabegrona 50 mg aumentou, significativamente, o volume urinado por micção, comparado ao placebo ( $p < 0,001$ ), em todos esses estratos, após um tempo médio de 12 semanas.

#### ***Mirabegrona versus antimuscarínicos***

Dois meta-análises em rede (32, 33) reportaram os desfechos volume por micção e frequência miccional, entre a mirabegrona e outros muscarínicos. No estudo de **Obloza et al. 2017 (32)**, a mirabegrona favoreceu o aumento do volume de micção. No estudo de **Maman et al. 2014 (33)**, a probabilidade de a solifenacina ser melhor do que a mirabegrona, na redução da frequência de EIU e episódios de IUU, foi maior dentre todos os antimuscarínicos analisados.

Na meta-análise em rede de **Obloza et al. 2017 (32)**, a mirabegrona aumentou o volume de micção significativamente em comparação com a tolterodina (todas as dosagens) e a solifenacina nas dosagens de 5 e 10 mg. Não houve diferença quando a mirabegrona foi comparada à tolterodina 4 mg.

Na meta-análise em rede de **Maman et al. 2014 (33)**, a probabilidade da solifenacina 5 e 10 mg ser melhor do que a mirabegrona na frequência de micções foi de 100% e 96.8% na margem de superioridade de 0 episódio de IUU por dia. A probabilidade de superioridade do placebo e da tolterodina, em relação à mirabegrona, foi, respectivamente, de 0% e 2.6%, na margem de superioridade de 0 episódio de IUU por dia. O estudo não reportou detalhadamente esse desfecho.

#### **DESFECHOS SECUNDÁRIOS MICCIONAIS: DESFECHOS REPORTADOS PELOS PACIENTES**

#### **QUALIDADE DE VIDA: OVERACTIVE BLADDER QUESTIONNAIRE - OAB-Q**

##### ***Mirabegrona versus placebo***

Dois meta-análises avaliaram o desfecho por meio do questionário de OAB-Q (24, 25) (Overactive Bladder Questionnaire), que mede o incômodo causado pelos sintomas urinários.



Nesses estudos, o uso da mirabegrona favoreceu uma melhor qualidade de vida para os pacientes em comparação ao placebo.

A meta-análise de **Wu et al. 2014(24)** evidenciou a superioridade da mirabegrona 50 e 100mg, em relação ao placebo, na qualidade de vida, medida pelo incômodo causado pelos sintomas urinários por meio questionário OAB-Q (Overactive Bladder Questionnaire). Esse questionário apresenta piores índices de qualidade de vida, a medida que o valor aumenta. Considerando os ECR (n:4) que utilizaram doses diferentes de mirabegrona (mirabegrona total), após um período médio de estudo de 12 semanas, a mirabegrona obteve uma diferença média de -4,49 (IC 95%: -6,27; -2,71) em relação ao placebo ( $p < 0,0001$ ), mas com significante heterogeneidade estatística entre os estudos (n: 4 e I2 de 84%). Para a mirabegrona, na dose de 25 mg, não foi observada diferença na qualidade de vida quando comparada ao placebo ( $p: 0,07$ ). Na dose de 50 mg, a mirabegrona melhorou significativamente a qualidade de vida, sendo observada uma diferença no escore OAB-Q de -4,64 em relação ao placebo ( $p < 0,001$ ), não sendo observada heterogeneidade estatística significativa entre os estudos (n: 4 e I2 de 34%). Na dose de 100 mg, a mirabegrona melhorou significativamente a qualidade de vida, sendo observada uma diferença no escore OAB-Q de - 6,43, em relação ao placebo ( $p < 0,001$ ), mas com significante heterogeneidade estatística entre os estudos (n:2 e I2 de 83%).

Na meta-análise direta de **Cui et al. 2013 (25)**, foi observada uma diferença significativa na qualidade de vida, mensurada pelo OAB-Q, com o uso da mirabegrona 50 mg de -5,34 (IC 95%: -7,11, -3,57;  $p < 0.00001$ ) em comparação com o placebo, sem heterogeneidade estatística aparente (n: 2 ECR e I2 de 0%).

### ***Mirabegrona versus antimuscarínicos***

Uma revisão sistemática com meta-análise (24) e um ECR (43) avaliaram a qualidade de vida por meio do questionário de OAB-Q (24). Nesses estudos, não houve diferença na qualidade de vida entre os paciente em uso da mirabegrona, tolterodina ou solifenacina. No ECR, foram observadas melhorias significativas nos sintomas de incômodo da bexiga (OAB-Q) no grupo da solifenacina em comparação com mirabegrona.

Em relação aos antimuscarínicos, a meta-análise de **Wu et al. 2014(24)** não evidenciou a superioridade da mirabegrona 50 e 100mg em comparação a tolterodina 4mg no desfecho qualidade de vida, medida pelo incômodo causado pelos sintomas urinários, por meio questionário OAB-Q. Considerando os ECR (n:3) que utilizaram doses diferentes de mirabegrona



(mirabegrona total), após um período médio de estudo de 12 semanas, a mirabegrona obteve uma diferença média de  $-1,09$  (IC 95%:  $-2,51$ ;  $0,33$ ) em relação a tolterodina 4mg, sendo não significativa ( $p: 0,13$ ) e com significante heterogeneidade estatística entre os estudos ( $I^2$  de 75%).

No ECR de **Batista et al. 2015 (43)** ambos os tratamentos (mirabegrona e solifenacina) demonstraram ser clinicamente significativos para melhoria dos sintomas de incômodo da bexiga e na qualidade de vida total. Com exceção da qualidade de vida total (QVRS), a qual não apresentou diferenças entre os grupos solifenacina e mirabegrona, as diferenças demonstradas para melhorias dos sintomas de incômodo da bexiga foram estatisticamente significantes a favor da solifenacina.

### **QUALIDADE DE VIDA: KHQ - KING'S HEALTH QUESTIONNAIRE**

#### ***Mirabegrona versus placebo***

Dois ECR (34, 35) avaliaram o impacto dos sintomas do trato urinário inferior, incluindo a incontinência urinária, na qualidade de vida relacionada à saúde com o questionário KHQ - King's Health Questionnaire.

No ECR de **Yamaguchi et al. 2015(34)**, cada um dos grupos de mirabegrona (25, 50 e 100mg) demonstraram uma melhora significativa ( $p<0,025$ ), em relação ao placebo, na pontuação em três dos nove domínios do KHQ: impacto de incontinência, limitações físicas e medidas de severidade. A mirabegrona na dose de 100 mg foi associada à reduções significativas ( $p<0,025$ ) em três domínios adicionais em comparação com placebo: limitações das funções, limitações sociais e emoções.

No ECR de **Kuo et al. 2015 (35)**, em todos os domínios para o KHQ, as pontuações diminuíram entre a linha de base e a última visita em todos os grupos de tratamento (mirabegrona e placebo), o que indicou uma melhora na qualidade de vida. No entanto, em qualquer domínio, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos mirabegrona e placebo.

### **TS-VAS E PERCEPÇÃO DO PACIENTE**

#### ***Mirabegrona versus placebo***

Na meta-análise direta de **Cui et al. 2013 (25)**, foi observado uma diferença significativa de 0.74 (IC95%: 0,45; 1,05) na escala visual analógica da satisfação do tratamento (TS-VAS) pelos pacientes em uso da mirabegrona em comparação ao placebo ( $P<0.00001$ ), sem





heterogeneidade estatística significativa (n: 2ECR e 12 de 0%). A percepção do paciente sobre condição da bexiga foi significativamente maior no grupo de pacientes em uso da mirabegrona em comparação ao placebo (p:0.003).

#### ***Mirabegrona versus antimuscarínicos***

No ECR de **Batista et al. 2015 (43)** ambos os tratamentos demonstraram ser clinicamente significativos para melhorias da satisfação com o tratamento (TS-VAS) e percepção condição da bexiga (PPBC). As diferenças demonstradas para melhorias nesses desfechos foram estatisticamente significantes a favor da solifenacina.

#### **DESFECHOS DE SEGURANÇA**

##### **EAET: EVENTOS ADVERSOS EMERGENTES DO TRATAMENTO**

#### ***Mirabegrona versus placebo***

Três meta-análises diretas (24-27) e dois ECR (34, 35) analisaram os eventos adversos emergentes do tratamento (EAET) nos grupos mirabegrona e placebo. Nesses estudos não foram observadas diferenças no número de EAET entre os grupos de mirabegrona e placebo, independentemente da dose de mirabegrona. Nos dois ECR não foram observadas diferenças entre os grupos mirabegrona e placebo, em relação ao número de EAET sérios, EAET relacionados às drogas ou EAET sérios relacionados às drogas, independentemente da dose de mirabegrona utilizada.

Duas meta-análises diretas (25-27) e dois ECR (34, 35) analisaram a ocorrência de EAET cardiovasculares (ex: arritmias cardíacas, taquicardia) nos grupos mirabegrona e placebo. Nesses estudos não foram observadas diferença no número de EAET cardiovasculares entre os grupos de mirabegrona e placebo, independentemente da dose.

#### ***Mirabegrona versus antimuscarínicos***

Uma meta-análise direta (24) e um ECR (43) analisaram os eventos adversos emergentes do tratamento (EAET) nos grupos mirabegrona e placebo. Nesses estudos não foram observadas diferenças no número de EAET entre os grupos de mirabegrona e antimuscarínicos analisados.

A meta-análise de **Wu et al. 2014(24)** evidenciou que o grupo mirabegrona total (doses de 50 e 100 mg) tem 10% menos chance de desenvolver EAET em relação a tolterodina 4 mg



(OR: 0.90 (IC 95%: 0,90, 1,00), sendo estatisticamente significativa ( $p:0,04$ ) e os estudos não apresentaram heterogeneidade estatística ( $n: 4$  ECR e I2 de 21%). No entanto, ao estratificar os grupos por dosagem de mirabegrona (50 mg ou 10 mg), as diferenças não foram significativas em relação a tolterodina.

No ECR de **Batista et al. 2015(43)**, a proporção de pacientes que reportaram EAET para o grupo de mirabegrona 50 mg foi de 29.3% comparado com 30.2% no grupo da solifenacina 5 mg. O valor p para essa comparação não foi fornecido.

### **DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS**

#### ***Mirabegrona versus placebo***

Duas meta-análises diretas (25-27) e um ECR (34) reportaram o desfecho descontinuação devido à eventos adversos. Nesses estudos, não foram observadas diferenças significativas quanto a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido à eventos adversos.

Na meta-análise direta de **Cui et al. 2013 (25)**, a razão de chances (OR) para a descontinuação o tratamento, devido a EAET relacionados às drogas, foi de 0.97, para mirabegrona 50 mg versus placebo, sem significância estatística ( $p > 0,99$ ).

Na meta-análise indireta de **Salvi et al. 2017 e Sebastianelli et al. 2017 (26, 27)**, a razão de chances (OR) para a descontinuação do tratamento, devido a EAET relacionados às drogas, foi de 0.89, para mirabegrona 25 mg versus placebo, sem significância estatística ( $p:0.06$ ).

No ECR de **Yamaguchi et al. 2015(34)**, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a EAET relacionados às drogas para os grupos de mirabegrona de 25, 50 e 100 mg e placebo foi de, respectivamente, 5%, 7%, 8% e 4%. O valor p para essa comparação não foi fornecido.

#### ***Mirabegrona versus antimuscarínicos***

Dois estudos (35, 43) reportaram o desfecho para comparações de mirabegrona com antimuscarínicos. No ECR de **Kuo et al. 2015**, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a EAET relacionados às drogas foi semelhante no grupos avaliados. No estudo **Batista et al. 2015(43)**, foi observado uma maior proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a EAET relacionados à solifenacina, mas o valor p para essa comparação não foi fornecido.



No ECR de **Kuo et al. 2015 (35)**, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a EAET relacionados às drogas, para os grupos de mirabegrona 50, tolterodina e placebo foram similares, respectivamente de, 1%, 0% e 1%. O valor p para essa comparação não foi fornecido.

No ECR de **Batista et al. 2015(43)**, a proporção de pacientes que reportaram EAET para o grupo de mirabegrona 50 mg foi de 9% comparado com 14% no grupo da solefenacina 5 mg. O valor p para essa comparação não foi fornecido.

### **BOCA SECA, CONSTIPAÇÃO E VISÃO TURVA**

#### ***Mirabegrona versus placebo***

Duas revisões sistemáticas com meta-análise indireta (26, 27, 33) e um ECR (34) reportaram os desfechos boca seca, constipação e visão turva. Na meta-análise indireta de **Maman et al. 2014(33)**, a ocorrência de boca seca foi significativamente menor no grupo mirabegrona, em relação ao placebo. Nos demais estudos, a ocorrência de boca seca, constipação e visão turva foram semelhantes nos grupos que receberam mirabegrona e placebo.

Na revisão sistemática de **Maman et al. 2014(33)**, a mirabegrona 50 mg teve incidência de boca seca, constipação e visão turva semelhante ao placebo.

Nas meta-análises indiretas de **Salvi et al. 2017 e Sebastianelli et al. 2017 (26, 27)**, a incidência de boca seca foi significativamente menor no grupo mirabegrona, independente da dose, quando comparado ao placebo ( $p < 0.001$ ). Os desfechos constipação e visão turva não foram reportados nas meta-análises indiretas.

No ECR de **Yamaguchi et al. 2015(34)**, a proporção de pacientes com boca seca para os grupos de mirabegrona de 25, 50 e 100 mg e placebo foi de, respectivamente, 2%, 3%, 2% e 1%. O valor p para essa comparação não foi fornecido. A proporção de pacientes com constipação para os grupos de mirabegrona de 25, 50 e 100 mg e placebo foi de, respectivamente, 1%, 5%, 6% e 3%. O valor p para essa comparação não foi fornecido. Não foram reportados eventos relacionados à visão turva nesse estudo.

#### ***Mirabegrona versus antimuscarínicos***

Uma revisão sistemática com meta-análise indireta (33) e dois ECR (34, 43) reportaram os desfechos boca seca, constipação e visão turva. No geral, mirabegrona 50 mg teve incidência



de boca seca significativamente menor do que todos os antimuscarínicos avaliados. A chance de desenvolver constipação variou conforme o antimuscarínico analisado. Não foram observadas diferenças na ocorrência de visão turva entre os tratamentos analisados.

A revisão sistemática de **Maman et al. 2014(33)** realizou uma meta-análise bayesiana indireta para avaliar a eficácia entre mirabegrona 50 mg e os atimuscarínicos darifenacina, tolterodina, fesoterodina, oxibutinina e solifenacina. O grupo que recebeu mirabegrona 50 mg teve incidência de boca seca significativamente menor do que todos os antimuscarínicos incluídos. Dentre os antimuscarínicos (tolterodina 4 mg liberação prolongada, darifenacina 15 mg, oxibutinina em todas as doses e formulações e tróspio 60 mg), as chance de ter constipação foram estatisticamente superiores quando comparado ao grupo de mirabegrona ( $p < 0.05$ ). Comparado ao placebo e à outros antimuscarínicos (tolterodina 4 mg liberação imediata, darifenacina 7.5 mg, solifenacina 5 mg, solifenacina 10 mg e tróspio 30 mg), não foram observadas diferenças na ocorrência de constipação em relação ao grupo da mirabegrona ( $p > 0.05$ ). O evento visão turva foi relativamente raro e não houve diferenças significativas na chance de desenvolver visão turva entre os tratamentos.

No ECR de **Kuo et al. 2015 (35)**, a proporção de pacientes com boca seca para os grupos de mirabegrona 50, tolterodina e placebo foram respectivamente de, 6%, 7% e 3%. O valor p para essa comparação não foi fornecido. Os eventos constipação e visão turva não foram reportados nesse estudo.

No ECR de **Batista et al. 2015(43)**, a proporção de pacientes com boca seca, para o grupo de mirabegrona 50 mg, foi de 3.1% comparado com 5.8% no grupo da solifenacina 5 mg. O valor p para essa comparação não foi fornecido. A proporção de pacientes que reportaram os eventos constipação e visão turva foram semelhantes entre os grupos avaliados.

### **RETENÇÃO URINÁRIA**

Três estudos reportaram esse desfecho (25, 35, 43). No geral, não foram observadas diferenças na ocorrência de retenção urinária entre os tratamentos analisados.

Na meta-análise direta de **Cui et al. 2013 (25)**, a chance de ocorrer retenção urinária no grupo mirabegrona 50 mg foi menor do que no grupo placebo, mas sem significância estatística ( $p:0.08$ ).

No ECR de **Kuo et al. 2015 (35)**, não foram relatados eventos de retenção urinária nos grupos mirabegrona 50, tolterodina e placebo.



No ECR de **Batista et al. 2015(43)** não foram observadas diferenças em relação a eventos de retenção urinária nos grupos mirabegrona 50 mg ou solifenacina 5 mg.

### **HIPERTENSÃO**

Duas revisões sistemáticas com meta-análise de comparações indiretas (25-27) e dois ECR (34, 43) relataram esse desfecho. No geral, não foram observadas diferenças na ocorrência de hipertensão entre os tratamentos analisados.

Na meta-análise direta de **Cui et al. 2013 (25)**, a chance de ter hipertensão no grupo mirabegrona 50 mg foi menor do que no grupo placebo, mas sem significância estatística (p:0.52).

Na meta-análise indireta de **Salvi et al. 2017 e Sebastianelli et al. 2017 (26, 27)**, não foram observadas diferenças significativas na ocorrência de hipertensão entre os grupos analisados (mirabegrona 100 mg, 50 mg e placebo).

No ECR de **Yamaguchi et al. 2015(34)**, a ocorrência de hipertensão para os grupos de mirabegrona de 25, 50 e 100 mg e placebo foi de, respectivamente, 2%, 1%, 1% e 0%. O valor p para essa comparação não foi fornecido.

No ECR de **Batista et al. 2015(43) (34)**, a ocorrência de hipertensão para os grupos de mirabegrona 50 mg e solifenacina 5 mg foi de, respectivamente, 1.1 % e 1.5%. O valor p para essa comparação não foi fornecido.

### **MORTE DEVIDO AOS EVENTOS ADVERSOS**

Três ECR (34, 35, 43) reportaram esse desfecho. No geral, não foram encontradas mortes relacionados aos eventos adversos.

No ECR de **Yamaguchi et al. 2015(34)**, não houve mortes devido aos eventos adversos nos grupos analisados (mirabegrona 100, 50 e 25mg e placebo).

No ECR de **Kuo et al. 2015 (35)**, não houve mortes devido aos eventos adversos nos grupos de mirabegrona 50 mg e tolterodina 4 mg. Foi observado uma morte devido a eventos adversos no grupo placebo.

No ECR de **Batista et al. 2015(43)** não houve mortes devido aos eventos adversos relacionados à mirabegrona 50 mg ou à solifenacina 5 mg.



### 6.2.3. COMPARAÇÕES MIRABEGRONA VERSUS PLACEBO OU ANTIMUSCARÍNICOS – ESTRATIFICAÇÃO POR SEXO

Os estudos de **Tubaro et al. 2017(29)** e **Sand et al. 2013(30)** realizaram análises estratificadas por sexo.

#### DESFECHOS DE EFICÁCIA

##### NÚMERO DE EPISÓDIOS DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA EM 24 HORAS

##### *Homens e Mulheres: Mirabegrona versus placebo*

O estudo de **Tubaro et al. 2017(29)** e **Sand et al. 2013(30)** avaliaram o número de episódios de IU em 24h somente na população masculina (**29**) ou feminina (**30**), entre os pacientes que receberam mirabegrona e aqueles que receberam placebo. Não foram observadas diferenças entre mirabegrona e placebo para redução do número de episódios de IU na população masculina. No entanto, na população feminina, a mirabegrona, independentemente da dose, foi estatisticamente superior ao placebo para redução do número de episódios de IU em 24h.

O estudo de **Tubaro et al. 2017(29)** foi uma análise post-hoc de três ECR combinados, para avaliar os resultados de eficácia da mirabegrona apenas em homens. De acordo com este estudo, após 12 semanas, houve uma redução de -1,48 (-1,78, -1,18) no número de episódios de IU em 24h, para aqueles pacientes que receberam mirabegrona 50 mg. Para o grupo de pacientes que recebeu placebo, a redução no número de episódios de IU/dia foi de -1.41 (-1.72, -1.10). Ambos os grupos apresentaram redução significativa em relação à linha de base ( $p < 0,05$ ). Comparando os dois grupos, a mirabegrona 50 mg proporcionou uma redução de -0,07 (IC 95%: -0,50, 0,36) no número de episódios de IU/dia, em relação ao placebo. Ou seja, não houve diferença entre os grupos.

Enquanto o estudo de **Sand et al. 2013(30)** foi uma análise post-hoc de três ECR, para avaliar os resultados de eficácia da mirabegrona 50 mg apenas em mulheres. Para a população incontinente neste estudo, a mirabegrona 50 mg levou a uma redução média de -0,47 (IC 95%: -0,67, -0,26) episódios de IU/dia em relação ao placebo ( $p < 0,05$ ). A mirabegrona na dose de 100 mg proporcionou uma redução de -0,47 (IC 95%: -0,70, -0,23) episódios de IU/dia em relação ao placebo ( $p < 0,05$ ).



### ***Homens: Mirabegrona versus antimuscarínicos***

Somente o estudo de **Tubaro et al. 2017(29)** avaliou o número de episódios de IU em 24h na população masculina, que recebeu mirabegrona ou solifenacina 5 mg. Não foram observadas diferenças entre mirabegrona e solifenacina 5 mg para redução do número de episódios de IU na população masculina.

O estudo de **Tubaro et al. 2017(29)** avaliou a eficácia da mirabegrona 50 mg versus a solifenacina 5 mg em pacientes masculinos avaliados nos ECR SCORPIO, CAPRICORN, ARIES e BEYOND. Após 12 semanas de seguimento, na população com incontinência, houve uma redução média (DP)  $-2,02$  ( $-2,27$ ,  $-1,77$ ) episódios de IU/dia, para aqueles pacientes em uso de mirabegrona 50 mg ( $p < 0,05$  em relação ao início). A redução foi de  $-1,74$  ( $-1,99$ ,  $-1,49$ ) episódios para a solifenacina 5 mg ( $p < 0,05$  em relação ao início). Isso corresponde a uma redução média de  $0,28$  ( $-0,08$ ;  $0,64$ ) episódios de IU/dia a mais em quem recebeu a mirabegrona em relação a quem recebeu a solifenacina, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa.

### **NÚMERO MÉDIO DE MICÇÕES EM 24 HORAS**

#### ***Homens e Mulheres: Mirabegrona versus placebo***

Os estudos de **Tubaro et al. 2017(29)** e **Sand et al. 2013(30)** avaliaram o número médio de micções em 24 horas somente na população masculina (**29**) ou feminina (**30**), entre os pacientes que receberam mirabegrona e aqueles que receberam placebo. Em ambos os estudos, a mirabegrona foi estatisticamente superior ao placebo para redução do número de episódios de IU em 24h para população masculina e feminina.

#### ***Homens: Mirabegrona versus antimuscarínicos***

No estudo de **Tubaro et al. 2017(29)**, não foram observadas diferenças entre mirabegrona e solifenacina 5 mg, para redução no número médio de micções em 24 horas na população masculina.

### **NÚMERO MÉDIO DE EPISÓDIOS DE URGÊNCIA EM 24 HORAS**

#### ***Homens e Mulheres: Mirabegrona versus placebo***

Os estudos de **Tubaro et al. 2017(29)** e **Sand et al. 2013(30)** avaliaram o número médio de episódios de urgência em 24 horas na população masculina (**29**) ou feminina (**30**), para aqueles pacientes que receberam mirabegrona ou placebo. Em ambos os estudos, a mirabegrona foi estatisticamente superior ao placebo para redução do número de episódios de



IU em 24h. No entanto, não foram observadas diferenças entre mirabegrona e placebo, para redução do número de episódios de urgência na população masculina. Entretanto, na população feminina, a mirabegrona, independentemente da dose, foi estatisticamente superior ao placebo para redução do número de episódios de urgência em 24 horas.

***Homens: Mirabegrona versus antimuscarínicos***

No estudo de **Tubaro et al. 2017(29)**, não foram observadas diferenças entre mirabegrona e solifenacina 5 mg para redução de episódios de urgência em 24 horas na população masculina.

**DESFECHOS DE SEGURANÇA**

**EVENTOS ADVERSOS EMERGENTES DO TRATAMENTO- EAET**

***Homens e Mulheres: Mirabegrona versus placebo***

No estudo de **Tubaro et al. 2017(29)**, a incidência global de EAET foi semelhante entre mirabegrona 50 mg (46,1%) e placebo (45,2%) nos estudos combinados, após 12 semanas de tratamento.

No estudo de **Sand et al. 2013(30)**, a incidência global de EAET foi semelhante entre mirabegrona 100 mg (44,9%), mirabegrona 50 mg (47,5%) e placebo (48,6%) nos estudos combinados, após 12 semanas de tratamento. A ocorrência de EAET sérios foi rara e semelhante entre os grupos avaliados.

***Homens: Mirabegrona versus antimuscarínicos***

No estudo de **Tubaro et al. 2017(29)**, a incidência global de EAET foi semelhante entre mirabegrona 50 mg (24,5%) e solifenacina 5 mg (26,2%) nos estudos combinados, após 12 semanas de tratamento.

**OUTROS EVENTOS ADVERSOS**

***Homens e Mulheres: Mirabegrona versus placebo***

A mirabegrona foi bem tolerada e, em geral, a ocorrência de outros eventos adversos mais comuns, como hipertensão, constipação e visão turva, foram semelhantes aos do grupo placebo tanto na população masculina, como feminina.

***Homens: Mirabegrona versus antimuscarínicos***





Na população masculina, a mirabegrom foi bem tolerada e, em geral, a ocorrência de outros eventos adversos foram semelhantes aos do grupo solefenacina e tolterodina.

#### **6.2.4. MIRABEGRONA E SOLIFENACINA EM MONOTERAPIA OU EM COMBINAÇÃO VERSUS SOLIFENACINA**

##### **DESFECHOS DE EFICÁCIA**

##### **NÚMERO DE EPISÓDIOS DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA EM 24 HORAS**

Três estudos reportaram o desfecho para as comparações (38, 40, 42). Nesses estudos, a associação de mirabegrona 50 mg e solifenacina 5 mg foi superior à monoterapia de solifenacina 5 mg, na redução número de episódios de incontinência em 24h. No estudo de **Herschorn et al. 2017(38)** não houve diferença no número de episódios de incontinência em 24h entre a associação mirabegrona 25 mg e solifenacina 5mg e a monoterapia de solifenacina 5 mg. Porém, para pacientes que haviam utilizado previamente medicamentos para bexiga hiperativa, houve redução significativa no número de episódios de incontinência em 24h, entre a associação mirabegrona 25 mg e solifenacina 5mg e a monoterapia de solefenacina 5 mg.

No ECR de **Herschorn et al. 2017(38)** foi avaliada a associação de mirabegrona em 25 e 50 mg à solifenacina em 5 mg versus monoterapia de solefenacina 5 mg. Não houve diferença no número de episódios de incontinência em 24h, entre a associação mirabegrona 25 mg e solifenacina 5mg e a monoterapia de solefenacina 5 mg ( $\Delta$  (SOLI 5 mg +MIRA 25 mg) - (SOLI 5 mg): -0,25 (IC95% -0,49; -0,01),  $p = 0.072$ ). No entanto, para pacientes que haviam utilizado previamente medicamentos para bexiga hiperativa, houve diferença significativa no número de episódios de incontinência em 24h entre a associação mirabegrona 25 mg e solifenacina 5mg e a monoterapia de solefenacina 5 mg ( $\Delta$  (SOLI 5 mg +MIRA 25 mg) - (SOLI 5 mg): -0,54 (IC95% -0,89; -0,19). A associação de mirabegrona 50 mg e solifenacina 5 mg foi superior à monoterapia de solifenacina 5 mg, evidenciando que existe uma diferença devido à mirabegrona 50 mg ( $\Delta$  (SOLI 5 mg +MIRA 50 mg) - (SOLI 5 mg): -0,20 (IC95% -0,44; -0,04),  $p=0,033$ ). O efeito foi ainda mais significativo em pacientes que haviam utilizado previamente medicamentos para bexiga hiperativa ( $\Delta$  (SOLI 5 mg +MIRA 50 mg) - (SOLI 5 mg): -0,39 (IC95% -0,74; -0,10),  $p<0,05$ ).

No estudo de **Gratzke et al. 2017 (40)**, a associação de mirabegrona 50 mg e solifenacina 5 mg foi superior à monoterapia de solifenacina 5 mg na redução número de episódios de incontinência em 24h ( $\Delta$  (SOLI 5 mg +MIRA 50 mg) - (SOLI 5 mg): -0,13 (IC95% -0,37; -0,11),  $p=0,002$ ).



No estudo BESIDE (**Drake et al. 2016 (41)**e **MacDiarmid et al. 2016(42)**), a associação de mirabegrona 50 mg e solifenacina foi superior à monoterapia de solifenacina nas dosagens de 5 e 10 mg na redução do número de episódios de incontinência em 24h ( $\Delta$  (SOLI 5 mg +MIRA 50 mg) - (SOLI 5 mg): -0,26 (IC95% -0,47; -0,05),  $p=0,001$ ) e ( $\Delta$  (SOLI 10 mg +MIRA 50 mg) - (SOLI 10 mg): -0,13 (IC95% -0,34; -0,08),  $p=0,008$ )).

#### **NÚMERO DE MICÇÕES EM 24 HORAS**

Três estudos reportaram o desfecho para as comparações (38, 40, 42). Nesses estudos, a associação de mirabegrona e solifenacina foi superior à monoterapia de solifenacina, independentemente da dose de solifenacina ou mirabegrona, na redução do número de micções em 24h.

No ECR de **Herschorn et al. 2017(38)** foram observadas diferenças na redução do número de micções em 24h entre a associação mirabegrona 25 mg e solifenacina 5mg e a monoterapia de solifenacina 5 mg ( $\Delta$  (SOLI 5 mg +MIRA 25 mg) - (SOLI 5 mg): -0,29 (IC95% -0,57; -0,01),  $p:0.040$ ). No entanto, para pacientes que haviam utilizado previamente medicamentos para bexiga hiperativa, não foram observadas diferenças significativas no número de micções em 24h entre a associação mirabegrona 25 mg e solifenacina 5mg e a monoterapia de solifenacina 5 mg ( $\Delta$  (SOLI 5 mg +MIRA 25 mg) - (SOLI 5 mg): -0,40 (IC95% -0,81; 0,00),  $p>0.05$ ). A associação de mirabegrona 50 mg e solifenacina 5 mg foi superior à monoterapia de solifenacina 5 mg, evidenciando que existe uma diferença devido à mirabegrona 50 mg ( $\Delta$  (SOLI 5 mg +MIRA 50 mg) - (SOLI 5 mg): -0,39 (IC95% -0,67; -0,11),  $p=0,006$ ). O efeito observado foi ainda mais significativo para pacientes que haviam utilizado previamente medicamentos para bexiga hiperativa ( $\Delta$  (SOLI 5 mg +MIRA 50 mg) - (SOLI 5 mg): -0,57 (IC95% -0,97; -0,17),  $p<0,05$ ).

No estudo de **Gratzke et al. 2017 (40)**, a associação de mirabegrona 50 mg e solifenacina 5 mg foi superior à monoterapia de solifenacina 5 mg na redução do número de micções em 24h ( $\Delta$  (SOLI 5 mg +MIRA 50 mg) - (SOLI 5 mg): -0,42(IC95% -0,71; -0,13),  $p=0,004$ ).

No estudo BESIDE (**Drake et al. 2016 (41)**e **MacDiarmid et al. 2016(42)**), a associação de mirabegrona 50 mg e solifenacina foi superior à monoterapia de solifenacina nas dosagens de 5 e 10 mg na redução do número de micções em 24h ( $\Delta$ : -0,45;  $p<0,001$ ) e ( $\Delta$ : -0,47;  $p<0,001$ )).

#### **EPISÓDIOS DE URGÊNCIA EM 24 HORAS**



Apenas um estudo reportou o desfecho. No estudo BESIDE (**Drake et al. 2016 (41)** e **MacDiarmid et al. 2016(42)**), a associação de mirabegrona 50 mg e solifenacina foi superior à monoterapia de solefenacina nas dosagens de 5 e 10 mg na redução do número de episódios de urgência em 24 horas ( $\Delta$  (SOLI 5 mg +MIRA 50 mg) - (SOLI 5 mg): -0,54 (IC95% -0,83; -0,25),  $p < 0,001$ ) e ( $\Delta$  (SOLI 10 mg +MIRA 50 mg) - (SOLI 10 mg): -0,40 (IC95% -0,69; -0,11),  $p: 0,007$ )).

#### **EPISÓDIOS DE INCONTINÊNCIA DE URGÊNCIA EM 24 HORAS**

Apenas um estudo reportou o desfecho. No estudo BESIDE (**Drake et al. 2016 (41)** e **MacDiarmid et al. 2016(42)**), a associação de mirabegrona 50 mg e solifenacina foi superior à monoterapia de solifenacina nas dosagens de 5 e 10 mg na redução do número de episódios de urgência em 24 horas, respectivamente ( $\Delta$ : -0,27;  $p$ : 0,003) e ( $\Delta$ : -0,19;  $p$ : 0,014)).

#### **DESFECHOS SECUNDÁRIOS: TAXA DE CURA**

Dois estudos reportaram o desfecho (38, 42). Nesses estudos, a associação de mirabegrona e solifenacina foi superior à monoterapia de solifenacina, independentemente da dose de solefenacina ou mirabegrona, na redução do número de micções em 24h.

No ECR de **Herschorn et al. 2017(38)**, a chance de não ter nenhum episódio de IU no fim do estudo foi maior entre a associação mirabegrona 25 ou 50 mg e solifenacina 5 mg comparado à monoterapia de solefenacina 5 mg (OR: 1,31;  $p$ : 0,035/ OR:1.40;  $p$ :0.009, respectivamente para as combinações com MIRA 25 e 50 mg). O mesmo foi observado quando analisado o evento normalização da frequência miccional no fim do estudo, entre a associação mirabegrona 25 ou 50 mg e solifenacina 5mg comparado à monoterapia de solefenacina 5 mg (OR: 1,30;  $p$ : 0,044/ OR:1.43;  $p$ :0.006, respectivamente para as combinações com MIRA 25 e 50 mg).

No estudo BESIDE (**Drake et al. 2016 (41)** e **MacDiarmid et al. 2016(42)**), a probabilidade de respondentes sem episódios de IU foi de 1,47 vezes maior naqueles pacientes em uso a associação mirabegrona 50 mg e solifenacina 5mg comparado à monoterapia de solefenacina 5 mg. A mesma tendência foi observada quando comparadas a associação de mirabegrona 50 com solifenacina 10mg versus monoterapia de solifenacina de 10 mg (OR:1.28).

#### **DESFECHOS SECUNDÁRIOS MICCIONAIS: VOLUME POR MICÇÃO**



Três estudos (38, 40, 42) reportaram o desfecho volume urinado por micção, sendo que o uso da associação mirabegrone e solifenacina, comparado à monoterapia de solifenacina, favoreceu a redução do volume urinado por micção em todos esses estudos.

Na estudo de **Herschorn et al. 2017(38)**, foi observado uma diferença significativa no volume médio de esvaziamento por micção/dia de 8.75 ml (IC 95%: 2,61, 14,89; p: 0.005) entre a linha de base e após 18 semanas com o uso da associação mirabegrone 50 mg e solifenacina 5 mg comparado à monoterapia de solifenacina 5 mg. A diferença no volume médio urinado por micção não foi significativa com o uso da associação mirabegrone 25 mg e solifenacina 5 mg comparado à monoterapia de solifenacina 5 mg ( $\Delta$ : 3,85 ml; p: 0,219).

No estudo BESIDE (**Drake et al. 2016 (41)** e **MacDiarmid et al. 2016(42)**), o uso da associação mirabegrone 50 mg e solifenacina 5 mg também favoreceu a redução do volume urinado por micção comparado à monoterapia de solifenacina 5 mg ( $\Delta$ : 11,52 ml; p<0,001).

No estudo de **Gratzke et al. 2017 (40)**, a associação de mirabegrone 50 mg e solifenacina foi superior à monoterapia de solifenacina, seja comparado a dose de solifenacina de 5 ou 10 mg, na redução do volume urinado por micção mg ( $\Delta$ : 12,77 ml; p<0,001/  $\Delta$ : 7,75 ml; p:0,005, respectivamente para a comparação com as monoterapias de solifenacina de 5 e 10 mg).

#### **DESFECHOS SECUNDÁRIOS MICCIONAIS: EPISÓDIOS DE NOCTÚRIA**

Apenas um estudo reportou o desfecho. No estudo BESIDE (**Drake et al. 2016 (41)** e **MacDiarmid et al. 2016(42)**), não foram encontradas diferenças significativas na redução de números de episódios de noctúria entre o uso da associação mirabegrone 50 mg e solifenacina comparado à solifenacina nas doses de 5 ou 10 mg ( $\Delta$ : -0,06 ml; p:0,174/  $\Delta$ : -0,02 ml; p:0,634, respectivamente para a comparação com as monoterapias de solifenacina de 5 e 10 mg).

#### **DESFECHOS SECUNDÁRIOS MICCIONAIS: DESFECHOS REPORTADOS PELOS PACIENTES**

##### **QUALIDADE DE VIDA: OVERACTIVE BLADDER QUESTIONNAIRE - OAB-Q**

Dois estudos avaliaram o desfecho por meio do questionário de OAB-Q (Overactive Bladder Questionnaire), que mede o incômodo causado pelos sintomas urinários. Nesses estudos, o uso da associação mirabegrone 50 mg e solifenacina atribuiu uma melhor qualidade de vida para os pacientes em comparação à monoterapia com a solifenacina.

No estudo BESIDE (**Drake et al. 2016 (41)** e **MacDiarmid et al. 2016(42)**), foi evidenciado a superioridade da associação mirabegrone 50 mg e solifenacina 5 mg em relação à monoterapia



com solifenacina na qualidade de vida. Após um período médio de estudo de 12 semanas, a associação mirabegrona 50 mg e solifenacina 5 mg obteve uma diferença média de -4,60 (IC 95%: -7,09; -2,12) em relação a solifenacina 5 mg ( $p < 0,0001$ ),

No ECR de **Gratzke et al. 2017** (40), a comparação da associação mirabegrona 50 mg e solifenacina 5 ou 10 mg, em relação tanto à monoterapia de solifenacina de 5 mg como a 10 mg, demonstrou ser clinicamente significativa para melhorias de sintomas de incômodo da bexiga e na qualidade de vida total ( $p < 0,001$ ).

### **TS-VAS E PERCEPÇÃO DO PACIENTE**

Apenas um estudo reportou o desfecho. No estudo de **Gratzke et al. 2017**(40), foi observada uma diferença significativa de 0.59 (IC95%: 0,32; 0,86;  $p < 0,001$ ) na escala visual analógica da satisfação do tratamento (TS-VAS) pelos pacientes em uso da associação mirabegrona 50 mg e solifenacina 5 mg comparado a solifenacina 5 mg. A percepção do paciente da condição da bexiga foi significativamente maior no grupo de pacientes em uso da associação mirabegrona 50 mg e solifenacina 10 mg, se comparado a solifenacina 10 mg ( $\Delta$ : -0,2;  $p: 0,004$ ).

### **DESFECHOS DE SEGURANÇA**

#### **BOCA SECA, CONSTIPAÇÃO E VISÃO TURVA**

Três estudos (38, 40, 42) reportaram esse desfecho. A ocorrência de boca seca, constipação e visão turva foi semelhante entre as combinações ou o tratamento em monoterapia.

#### **RETENÇÃO URINÁRIA**

Três estudos reportaram esse desfecho (25, 35, 43). No geral, não foram observadas diferenças na ocorrência de retenção urinária entre os tratamentos analisados.

#### **HIPERTENSÃO**

Apenas um estudo reportou o desfecho. No estudo BESIDE (**Drake et al. 2016 (41)** e **MacDiarmid et al. 2016(42)**) não foram observadas diferenças significativas na ocorrência de hipertensão entre os grupos analisados.

#### **MORTE DEVIDO AOS EVENTOS ADVERSOS**

Três estudos (38, 40, 42) reportaram esse desfecho. Não houve mortes relacionadas ao tratamento.



## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### 7.1. PARÂMETROS UTILIZADOS

A Análise de impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos (2019-2023). A análise de custo-efetividade também adotou a perspectiva do SUS, porém os resultados foram analisados considerando um horizonte temporal de 12 meses (2019), baseado nos resultados de uma revisão sistemática com meta-análise em rede (31). Optamos por manter a ACE restrita a um horizonte temporal de um ano apenas, pois haveria muita incerteza ao extrapolar os dados para horizontes temporais maiores, uma vez que os mesmos foram obtidos de estudos primários com duração de um ano.

O custo dos tratamentos medicamentosos limitou-se ao valor de aquisição dos medicamentos, (oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacia e mirabegrona) obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS)<sup>ii</sup>, considerando os valores de média ponderada para compras realizadas entre 08/03/2018 e 08/03/2019. Para os antimuscarínicos solifenacina e darifencina, os quais possuem mais de uma concentração disponível, o valor apresentado considera a média dos preços para as concentrações diferentes. A mirabegrona, apesar de disponível em comprimidos de 25 mg, foi considerada apenas na concentração de 50 mg, que é a recomendada para o tratamento de bexiga hiperativa (48, 49).

Os custos unitários, mensal e anual dos antimuscarínicos e da mirabegrona estão exibidos no **Quadro 1** abaixo.

QUADRO 1: CUSTOS UNITÁRIOS, MENSAL E ANUAL DOS ANTIMUSCARÍNICOS E DA MIRABEGRONA.

| Medicamentos       | Posologia máxima/dia | Apresentações disponíveis                             | Quantidade/mês | Preço unitário | Custo mensal | Custo anual  |
|--------------------|----------------------|---|----------------|----------------|--------------|--------------|
| Tolterodina 4 mg   | 4                    | Caixa com 30 caps. liberação prolongada               | 30             | R\$ 10,54      | R\$316,20    | R\$3.794,40  |
| Solifenacina 10 mg | 10                   | Caixa com 30 comp. liberação prolongada de 5 ou 10 mg | 30             | R\$ 3,05       | R\$ 91,50    | R\$ 1.098,00 |
| Oxibutinina 10 mg  | 15                   | Caixa com 60 comp. de liberação imediata de 5 mg      | 90             | R\$ 0,60       | R\$ 54,00    | R\$ 648,00   |
| Mirabegrona 50 mg  | 50                   | Caixa com 30 comp. de liberação                       | 30             | R\$ 5,82       | R\$ 174,60   | R\$ 2.095,20 |

ii Acesso ao BPS disponível em: [bps.saude.gov.br](http://bps.saude.gov.br); Acesso em: 08/03/2019



| Medicamentos       | Posologia máxima/dia | Apresentações disponíveis  | Quantidade/mês | Preço unitário | Custo mensal | Custo anual  |
|--------------------|----------------------|--|----------------|----------------|--------------|--------------|
|                    |                      | prolongada 50 mg   |                |                |              |              |
| Darifenacina 15 mg | 15                   | Caixa com 7, 14, 28, 56, 98 comp. de liberação prolongada de 15 mg | 30             | R\$ 4,27       | R\$ 128,10   | R\$ 1.537,20 |

Caps: Cápsulas; Comp: Comprimidos

Os dados quantitativos para a população elegível, maior de 15 anos de idade, para ambos os sexos, foram obtidos de projeções, desde 2019 até 2023, publicadas no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (50).

Como forma de estimar a população com IUU elegível a cada ano, foram utilizados dados de prevalência da condição, obtidos de uma revisão sistemática de prevalência(51). Utilizamos o valor médio da prevalência para cada faixa etária e variamos, em análise de sensibilidade, os limites inferiores e superiores do intervalo de confiança para a prevalência em cada faixa etária. Uma limitação, quanto aos valores de prevalência utilizados, é que precisamos extrapolar os valores da faixa etária de 20-39 anos, para a faixa etária de 15-19 anos, pois esse valor não estava disponível. Acreditamos que essa extrapolação, apesar de gerar um efeito incerto, não acarretará perda de rigor metodológico drástico, pois a prevalência de IUU, na faixa etária de 15-19 anos, é muito baixa. Os valores de prevalência utilizados são relatados no **Quadro 2** a seguir.

QUADRO 2: MÉDIAS DE PREVALÊNCIAS DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE URGÊNCIA POR FAIXA ETÁRIA

| Faixa etária | Homens          |                 |       | Mulheres        |                 |       | Fonte |
|--------------|-----------------|-----------------|-------|-----------------|-----------------|-------|-------|
|              | IC inferior (%) | IC superior (%) | Média | IC inferior (%) | IC superior (%) | Média |       |
| 15-19        | 2               | 2,4             | 2,2   | 1               | 6               | 3,5   | 7     |
| 20-39        | 2               | 2,4             | 2,2   | 1               | 6               | 3,5   | 7     |
| 40-49        | 2               | 19              | 10,5  | 4               | 11              | 7,5   | 7     |
| 60-79        | 2,8             | 23,2            | 13    | 3               | 16              | 9,5   | 7     |
| 80 ou +      | 7,6             | 22              | 14,8  | 3               | 30              | 16,5  | 7     |

Para estimar a população total com IUU a ser atendida pelo SUS, o quantitativo da população foi combinado às prevalências, para cada faixa etária, e ao escalonamento progressivo da taxa de cobertura (taxa de difusão). A taxa de cobertura populacional foi de 10, 30, 50, 80 e 100%, respectivamente, para os anos de 2019, 2020, 2021, 2022 e 2023. A população com IUU considerada a cada ano está exibida no **Quadro 3** a seguir.



QUADRO 3: PROJEÇÃO (2019-2023) DO NÚMERO DE PACIENTES ATENDIDOS NO SUS DE ACORDO COM A TAXA DE DIFUSÃO DA TECNOLOGIA/COBERTURA DOS PACIENTES POR FAIXA ETÁRIA E ANO.

| Faixa etária | 2019           | 2020             | 2021             | 2022             | 2023             |
|--------------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 15-19        | 45.638         | 134.439          | 220.335          | 347.728          | 429.462          |
| 20-39        | 48.836         | 146.458          | 243.595          | 387.922          | 481.989          |
| 40-59        | 116.582        | 356.231          | 604.487          | 984.321          | 1.251.496        |
| 60-79        | 68.780         | 214.036          | 369.962          | 613.690          | 794.683          |
| 80 ou +      | 67.637         | 211.218          | 366.021          | 608.575          | 790.838          |
| Total        | <b>347.472</b> | <b>1.062.383</b> | <b>1.804.400</b> | <b>2.942.235</b> | <b>3.748.467</b> |

## 7.2. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A AIO considerou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de 5 anos (2019 a 2023). Para essa análise, foram considerados seis cenários:

- 1) Cenário 1: Todos os medicamentos (oxibutinina, solifenacina, tolterodina, darifenacina e mirabegrona) seriam incorporados. A população total foi definida pelo total de pacientes com IUU elegíveis a cada ano versus um *market share*<sup>iii</sup> definido para cada substância (52) (**Quadro 4**);
- 2) Cenários 2-6: Apenas um dos medicamentos seria incorporado. A população total elegível, para cada um dos medicamentos, foi o total a cada ano exibido no **Quadro 3** acima;

QUADRO 4: MARKET SHARE DOS ANTICOLINÉRGICOS E MIRABEGRONA

| Alternativas terapêuticas | Market Share (2014) | Market share - Estimado | Fonte |
|---------------------------|---------------------|-------------------------|-------|
| Tolterodina               | 27                  | 0,33                    | 4     |
| Solifenacina              | 23                  | 0,28                    | 4     |
| Oxibutinina               | 14                  | 0,17                    | 4     |
| Mirabegrona               | 14                  | 0,17                    | 4     |
| Darifenacina              | 3                   | 0,04                    | 4     |
| Total                     | 81                  | 1                       | 4     |

Sendo assim, as populações elegíveis, de acordo com cada um dos cenários acima, encontram-se exibidas no **Quadro 5** e no **Quadro 6**.

QUADRO 5: PROJEÇÃO DO NÚMERO DE PACIENTES ATENDIDOS NO SUS POR ANO E MEDICAMENTOS, CONSIDERANDO A INCORPORAÇÃO DE TODOS OS MEDICAMENTOS.

| Alternativas terapêuticas | 2019    | 2020    | 2021    | 2022    | 2023      |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| Tolterodina               | 115.824 | 354.128 | 601.467 | 980.745 | 1.249.489 |
| Solifenacina              | 98.665  | 301.664 | 512.360 | 835.449 | 1.064.380 |
| Oxibutinina               | 60.057  | 183.622 | 311.872 | 508.534 | 647.883   |

<sup>iii</sup> Fração de mercado específica para cada um dos fármacos avaliados, sendo que a soma das proporções de cada um é igual a 100%.





|                     |        |         |         |         |         |
|---------------------|--------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Mirabegrona</b>  | 59.070 | 180.605 | 306.748 | 500.180 | 637.239 |
| <b>Darifenacina</b> | 12.869 | 39.348  | 66.830  | 108.972 | 138.832 |

**QUADRO 6: CENÁRIO 2 - PROJEÇÃO DE PACIENTES ATENDIDOS NO SUS POR ANO E MEDICAMENTO.**

| <b>Alternativa terapêutica</b>  | <b>2019</b> | <b>2020</b> | <b>2021</b> | <b>2022</b> | <b>2023</b> |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Considerando qualquer uma das alternativas terapêuticas (tolterodina, solifenacina, oxibutinina, mirabegrona, darifenacina) | 347.472     | 1.062.383   | 1.804.400   | 2.942.235   | 3.748.467   |

### **7.2.1. CENÁRIO 1: TODOS OS MEDICAMENTOS INCORPORADOS**

Considerando os valores médios de prevalência de IUU, no cenário 1, no qual todos os medicamentos seriam incorporados, os custos anuais seriam de R\$ 730.280.585,74; R\$ 2.232.804.863,31; R\$ 3.792.298.202,16; R\$ 6.183.681.271,69; e R\$ 7.878.135.404,87, respectivamente nos anos de 2019, 2020, 2021, 2022 e 2023. Ao final de cinco anos, o custo total seria de R\$ 20.817.200.327,76 (**Quadro 7**).



**QUADRO 7: CUSTO DA INCORPORAÇÃO DE TODOS OS MEDICAMENTOS**

| <b>Medicamentos</b> | <b>2019</b>               | <b>2020</b>                 | <b>2021</b>                 | <b>2022</b>                 | <b>2023</b>                 |
|---------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Tolterodina 4 mg    | R\$ 439.482.815,54        | R\$ 1.343.701.841,52        | R\$ 2.282.204.845,38        | R\$ 3.721.339.042,51        | R\$ 4.741.061.444,83        |
| Solifenacina 10 mg  | R\$ 108.334.104,68        | R\$ 331.227.367,29          | R\$ 562.571.754,53          | R\$ 917.323.542,88          | R\$ 1.168.688.805,80        |
| Oxibutinina 10 mg   | R\$ 38.916.884,36         | R\$ 118.986.880,34          | R\$ 202.092.775,68          | R\$ 329.530.339,00          | R\$ 419.828.337,94          |
| Mirabegrona 50 mg   | R\$ 123.764.031,60        | R\$ 378.403.776,66          | R\$ 642.698.332,26          | R\$ 1.047.977.091,65        | R\$ 1.335.144.077,85        |
| Darifenacina 15 mg  | R\$ 19.782.749,55         | R\$ 60.484.997,50           | R\$ 102.730.494,31          | R\$ 167.511.255,66          | R\$ 213.412.738,45          |
| <b>Total</b>        | <b>R\$ 730.280.585,74</b> | <b>R\$ 2.232.804.863,31</b> | <b>R\$ 3.792.298.202,16</b> | <b>R\$ 6.183.681.271,69</b> | <b>R\$ 7.878.135.404,87</b> |



### 7.2.2. CENÁRIOS 2-6: APENAS UM DOS MEDICAMENTOS SERIA INCORPORADO

No cenário 2 (com a incorporação apenas da tolterodina), os custos variaram de R\$ 1.318.448.446,62, em 2019, até R\$ 14.223.184.334,50 em 2023. Nesse cenário, o custo final após 5 anos foi de R\$ 37.583.369.969,35, sendo a alternativa mais onerosa em um cenário de 100% de uso.

No cenário 3 (com a incorporação apenas da solifenacina), os custos variaram de R\$ 381.524.455,62, em 2019, até R\$ 4.115.817.098,69 em 2023. Nesse cenário, o custo final após 5 anos foi de R\$ 10.875.643.112,57.

No cenário 4 (com a incorporação apenas da oxibutinina), os custos variaram de R\$ 225.161.973,81, em 2019, até R\$ 2.429.006.812,34 em 2023. Esse cenário é o menos oneroso, dentre aqueles que consideraram a incorporação de apenas um dos medicamentos, com um custo total de R\$ 6.418.412.328,73, ao final de cinco anos.

No cenário 5 (com a incorporação apenas da mirabegrona), os custos variaram de R\$ 728.023.715,31, no primeiro ano, até R\$ 7.853.788.693,25 em 2023. Nesse cenário, o custo final após 5 anos foi de R\$ 20.752.866.529,56, sendo, praticamente, o dobro do custo total com a solifenacina.

No cenário 6 (com a incorporação apenas da darifenacina), os custos variaram de R\$ 435.134.237,86, no ano de 2019, até R\$ 5.762.143.938,17. O custo final total após 5 anos seria de R\$ 15.225.900.357,60.

Os valores de impacto orçamentário para os cenário 2-6 encontram-se no **Quadro 8**.



**QUADRO 8: CENÁRIOS 2 A 6, COM A INCORPORAÇÃO DE APENAS UM DOS MEDICAMENTOS.**

| Parâmetros                    | CENÁRIOS 2 - 6, CUSTO DOS MEDICAMENTOS/ANO |                      |                      |                       |                       |
|-------------------------------|--|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                               | 2019                                       | 2020                 | 2021                 | 2022                  | 2023                  |
| CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg   | R\$ 1.318.448.446,62                       | R\$ 4.031.105.524,55 | R\$ 6.846.614.536,14 | R\$ 11.164.017.127,53 | R\$ 14.223.184.334,50 |
| CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg | R\$ 381.524.455,62                         | R\$ 1.166.496.380,44 | R\$ 1.981.230.961,60 | R\$ 3.230.574.216,22  | R\$ 4.115.817.098,69  |
| CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg  | R\$ 225.161.973,81                         | R\$ 688.424.093,38   | R\$ 1.169.251.059,30 | R\$ 1.906.568.389,90  | R\$ 2.429.006.812,34  |
| CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg  | R\$ 728.023.715,31                         | R\$ 2.225.904.568,59 | R\$ 3.780.578.425,08 | R\$ 6.164.571.127,35  | R\$ 7.853.788.693,25  |
| CENÁRIO 6 - Darifenacina 15mg | R\$ 534.134.237,86                         | R\$ 1.633.094.932,62 | R\$ 2.773.723.346,24 | R\$ 4.522.803.902,71  | R\$ 5.762.143.938,17  |



### **7.2.3. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE**

Como os valores de prevalência de IUU variam muito, considerando a literatura publicada (53-58), foi feita uma análise de sensibilidade de modo a variar a prevalência entre os limites inferiores e superiores dos intervalos de confiança, os quais estão disponibilizados no **Quadro 2** acima.

#### **7.2.3.1. CENÁRIOS COM PREVALÊNCIA REDUZIDA**

No cenário 1, no qual todos os medicamentos seriam incorporados, o custo foi de R\$ 7.768.741.865,86, após cinco anos. Esse valor representa uma redução de R\$ 13.048.458.461,91 em relação às estimativas realizadas com a prevalência média (**Quadro 9**).

Considerando os cenários de 2-6, nos quais apenas um dos medicamentos seriam incorporados, houve reduções de R\$ 23.945.980.899,90; R\$ 6.929.339.823,97; R\$ 2.472.109.040,13; R\$ 13.222.543.532,96; e 9.701.075.753,56, respectivamente para tolterodina, solifenacina, oxibutinina, mirabegrona e darifenacina, considerando a estimativa com prevalência reduzida, em relação à estimativa com prevalência média, após cinco anos (**Quadro 10**).



QUADRO 9: CENÁRIO 1 - CUSTO DOS MEDICAMENTOS/ANO CONSIDERANDO PREVALÊNCIA REDUZIDA DE IUU

| Medicamentos      | 2019                      | 2020                      | 2021                        | 2022                        | 2023                        |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Tolterodina 4mg   | R\$ 161.734.807,98        | R\$ 492.038.901,01        | R\$ 831.588.373,11          | R\$ 1.349.420.850,05        | R\$ 1.711.013.424,33        |
| Solifenacina 10mg | R\$ 137.774.095,69        | R\$ 121.289.369,97        | R\$ 204.989.543,80          | R\$ 332.637.123,59          | R\$ 421.771.001,89          |
| Oxibutinina 10mg  | R\$ 83.862.493,03         | R\$ 43.570.807,17         | R\$ 73.638.439,11           | R\$ 119.493.307,40          | R\$ 151.512.890,20          |
| Mirabegrona 50mg  | R\$ 82.484.752,07         | R\$ 138.564.503,41        | R\$ 234.186.016,04          | R\$ 380.014.323,26          | R\$ 481.843.457,88          |
| Darifenacina 15mg | R\$ 17.970.534,22         | R\$ 22.148.493,65         | R\$ 37.432.873,22           | R\$ 60.742.431,26           | R\$ 77.019.052,52           |
| <b>Total</b>      | <b>R\$ 483.826.682,98</b> | <b>R\$ 817.612.075,21</b> | <b>R\$ 1.381.835.245,28</b> | <b>R\$ 2.242.308.035,56</b> | <b>R\$ 2.843.159.826,82</b> |

QUADRO 10: CENÁRIOS 2 - 6, CUSTO DOS MEDICAMENTOS/ANO CONSIDERANDO PREVALÊNCIA REDUZIDA

|                               | 2019               | 2020                 | 2021                 | 2022                 | 2023                 |
|-------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg   | R\$ 485.204.423,94 | R\$ 1.476.116.703,03 | R\$ 2.494.765.119,34 | R\$ 4.048.262.550,15 | R\$ 5.133.040.272,99 |
| CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg | R\$ 140.405.454,74 | R\$ 427.149.520,33   | R\$ 721.919.697,72   | R\$ 1.171.461.174,38 | R\$ 1.485.367.441,43 |
| CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg  | R\$ 82.862.235,59  | R\$ 252.088.241,50   | R\$ 426.050.969,15   | R\$ 691.354.135,70   | R\$ 876.610.293,30   |
| CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg  | R\$ 267.921.228,40 | R\$ 815.085.314,20   | R\$ 1.377.564.800,25 | R\$ 2.235.378.372,09 | R\$ 2.834.373.281,67 |
| CENÁRIO 6 - Darifenacina 15mg | R\$ 196.567.636,64 | R\$ 598.009.328,46   | R\$ 1.010.687.576,81 | R\$ 1.640.045.644,13 | R\$ 2.079.514.418,00 |



### **7.2.3.2. CENÁRIOS COM PREVALÊNCIA AUMENTADA**

No cenário 1, no qual todos os medicamentos seriam incorporados, o custo foi de R\$ 35.034.507.026,43, após cinco anos. Esse valor representa um aumento de R\$ 14.217.306.698,67 em relação às estimativas realizadas com a prevalência média (**Quadro 11**).

Considerando os cenários de 2-6, nos quais apenas um dos medicamentos seriam incorporados, houve aumentos de R\$ 23.945.980.899,90; R\$ 6.929.339.823,97; R\$ 4.089.446.453,49; R\$ 13.222.543.532,96; e R\$ 9.701.075.753,56, respectivamente para tolterodina, solifenacina, oxibutinina, mirabegrona e darifenacina, considerando a estimativa com prevalência elevada, em relação à estimativa com prevalência média, após cinco anos (**Quadro 12**).



QUADRO 11: CENÁRIO 1 - CUSTO DOS MEDICAMENTOS/ANO CONSIDERANDO PREVALÊNCIA AUMENTADA DE IUU.

| Medicamentos      | 2019                        | 2020                        | 2021                        | 2022                         | 2023                        |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Tolterodina 4mg   | R\$ 717.230.823,10          | R\$ 2.195.364.782,03        | R\$ 3.732.821.317,65        | R\$ 6.093.257.234,97         | R\$ 7.771.109.465,34        |
| Solifenacina 10mg | R\$ 610.974.404,87          | R\$ 541.165.364,60          | R\$ 920.153.965,26          | R\$ 1.502.009.962,17         | R\$ 1.915.606.609,72        |
| Oxibutinina 10mg  | R\$ 371.897.463,83          | R\$ 194.402.953,50          | R\$ 330.547.112,25          | R\$ 539.567.370,59           | R\$ 688.143.785,67          |
| Mirabegrona 50mg  | R\$ 365.787.719,78          | R\$ 618.243.049,91          | R\$ 1.051.210.648,49        | R\$ 1.715.939.860,04         | R\$ 2.188.444.697,82        |
| Darifenacina 15mg | R\$ 79.692.313,68           | R\$ 98.821.501,36           | R\$ 168.028.115,39          | R\$ 274.280.080,05           | R\$ 349.806.424,38          |
| <b>Total</b>      | <b>R\$ 2.145.582.725,26</b> | <b>R\$ 3.647.997.651,40</b> | <b>R\$ 6.202.761.159,04</b> | <b>R\$ 10.125.054.507,81</b> | <b>R\$12.913.110.982,93</b> |

QUADRO 12: CENÁRIOS 2 - 6, CUSTO DOS MEDICAMENTOS/ANO CONSIDERANDO PREVALÊNCIA AUMENTADA DE IUU

| Cenário                       | 2019                 | 2020                 | 2021                  | 2022                  | 2023                  |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg   | R\$ 2.151.692.469,31 | R\$ 6.586.094.346,08 | R\$ 11.198.463.952,94 | R\$ 18.279.771.704,91 | R\$ 23.313.328.396,02 |
| CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg | R\$ 622.643.456,49   | R\$ 1.905.843.240,56 | R\$ 3.240.542.225,47  | R\$ 5.289.687.258,06  | R\$ 6.746.266.755,96  |
| CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg  | R\$ 367.461.712,03   | R\$ 1.124.759.945,25 | R\$ 1.912.451.149,46  | R\$ 3.121.782.644,10  | R\$ 3.981.403.331,39  |
| CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg  | R\$ 1.188.126.202,22 | R\$ 3.636.723.822,98 | R\$ 6.183.592.049,91  | R\$ 10.093.763.882,60 | R\$ 12.873.204.104,82 |
| CENÁRIO 6 - Darifenacina 15mg | R\$ 871.700.839,08   | R\$ 2.668.180.536,79 | R\$ 4.536.759.115,66  | R\$ 7.405.562.161,29  | R\$ 9.444.773.458,35  |





### 7.3. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

#### 7.3.1. PARÂMETROS GERAIS

A análise de custo-efetividade considerou a perspectiva do SUS e o horizonte temporal de um ano, pois os dados de eficácia vieram de estudos conduzidos com seguimento de 12 meses (31).

O cenário base considerou os suportes fornecidos pelo SUS no acompanhamento/controle da incontinência urinária, como as consultas médicas e de enfermagem e exames bioquímicos. Como forma de deixar o valor das consultas mais representativos do cenário clínico real, os valores para esses procedimentos foram retirados da Relação Anual de Informações Sociais (RAIS)<sup>iv</sup>. Os valores para os exames bioquímicos foram retirados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (**Quadro 13**). Todos esses dados foram baseados em uma frequência trimestral, que é o tempo de renovação dos laudos de solicitação da avaliação e autorização de medicamentos (LME), no âmbito do Componente Especializado da Assistência farmacêutica.

QUADRO 13: OUTROS CUSTOS PARA ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO.

| Parâmetros  | quantidade/3 meses* | Custo unitário | Custo trimestral | Custo anual |
|---|---------------------|----------------|------------------|-------------|
| Consulta médica   | 30 min./consulta    | 166,25         | 166,25           | 665,00      |
| Enfermeira  | 30 min./consulta    | 63,33          | 63,33            | 253,32      |
| Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina | 1                   | 3,70           | 3,70             | 14,80       |
| Urocultura  | 1                   | 5,62           | 5,62             | 22,48       |
| Creatinina sérica   | 1                   | 1,85           | 1,85             | 7,40        |
| Glicemia  | 1                   | 1,85           | 1,85             | 7,40        |
| Avaliação urodinâmica completa                                | 1                   | 7,62           | 7,62             | 7,62        |
| Fralda (6 fraldas/dia)  | 180                 | 0,8426         | 151,67           | 1820,02     |

\*Tempo de renovação da LME

Dessa forma, o gasto com suporte e monitoramento da incontinência urinária no SUS, levou em conta a população total elegível com IUU, tendo por base a prevalência média, associada aos valores dos procedimentos. De acordo com o **Quadro 14**, o valor de custo com o suporte e monitoramento da IUU no SUS foi de R\$ 9.687.246.336,03, no período de cinco anos.

iv RAIS - Relação Anual de Informações Sociais. Disponível em: Disponível em: <http://bi.mte.gov.br/scripts10/dardoweb.cgi>. Acessado: 13/09/2018



QUADRO 14: OUTROS CUSTOS/ANO PARA ACOMPANHAMENTO EM AMBOS OS CENÁRIOS.

| Parâmetros  | OUTROS CUSTOS/ANO PARA ACOMPANHAMENTO EM AMBOS OS CENÁRIOS |                            |                             |                             |                             |
|---|--|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|   | 2019   | 2020                       | 2021                        | 2022                        | 2023                        |
| Consulta médica   | R\$ 231.069.000,90   | R\$ 706.484.602,00         | R\$ 1.199.925.855,61        | R\$ 1.956.586.387,78        | R\$ 2.492.730.756,50        |
| Enfermeira  | R\$ 88.021.653,09  | R\$ 269.122.826,13         | R\$ 457.090.553,00          | R\$ 745.327.013,16          | R\$ 949.561.737,20          |
| Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina | R\$ 5.142.588,29   | R\$ 15.723.266,33          | R\$ 26.705.116,79           | R\$ 43.545.080,51           | R\$ 55.477.316,08           |
| Urocultura  | R\$ 7.811.174,65   | R\$ 23.882.366,70          | R\$ 40.562.907,12           | R\$ 66.141.446,61           | R\$ 84.265.544,97           |
| Creatinina sérica   | R\$ 2.571.294,15   | R\$ 7.861.633,17           | R\$ 13.352.558,39           | R\$ 21.772.540,26           | R\$ 27.738.658,04           |
| Glicemia  | R\$ 2.571.294,15   | R\$ 7.861.633,17           | R\$ 13.352.558,39           | R\$ 21.772.540,26           | R\$ 27.738.658,04           |
| Avaliação urodinâmica completa                                | R\$ 2.647.738,03   | R\$ 8.095.357,39           | R\$ 13.749.526,35           | R\$ 22.419.831,99           | R\$ 28.563.320,85           |
| total   | <b>R\$ 339.834.743,24</b>                                  | <b>R\$1.039.031.684,88</b> | <b>R\$ 1.764.739.075,65</b> | <b>R\$ 2.877.564.840,57</b> | <b>R\$ 3.666.075.991,68</b> |



O valor de custo utilizado na ACE considerou combinação dos custos do suporte/monitoramento (cuidados paliativos) com o custo da incorporação dos medicamentos. Isso se deve ao fato de que, nos estudos originais utilizados na revisão sistemática que deu base a esse modelo(31), ambos os grupos intervenção (antimuscarínicos e mirabegrona) e placebo, receberam cuidados paliativos de suporte. Os valores de custo utilizados no modelo de ACE, para os cenários 1-6, estão representados no **Quadro 15** e no **Quadro 16**.



QUADRO 15: CENÁRIO 1, TODOS OS MEDICAMENTOS (CUSTO TOTAL CONSIDERANDO A COMBINAÇÃO ENTRE MEDICAMENTOS E CUIDADOS PALIATIVOS).

| Parâmetros                        | CENÁRIO 1, TODOS OS MEDICAMENTOS |                             |                            |                            |                              | Impacto acumulado nos 5 anos |
|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                   | 2019                             | 2020                        | 2021                       | 2022                       | 2023                         |                              |
| Tolterodina 4mg                   | R\$ 552.761.063,29               | R\$ 1.690.045.736,48        | R\$ 2.870.451.203,93       | R\$4.680.527.322,70        | R\$ 5.963.086.775,39         | <b>R\$30.476.939.668,02</b>  |
| Solifenacina 10mg                 | R\$ 204.830.389,80               | R\$ 626.261.055,59          | R\$ 1.063.670.504,40       | R\$1.734.409.855,63        | R\$ 2.209.673.346,65         |                              |
| Oxibutinina 10mg                  | R\$ 97.653.753,56                | R\$ 298.572.603,65          | R\$ 507.109.406,04         | R\$ 826.887.225,02         | R\$ 1.053.471.101,93         |                              |
| Mirabegrona 50mg                  | R\$ 181.535.937,95               | R\$ 555.039.163,09          | R\$ 942.703.975,12         | R\$1.537.163.114,55        | R\$ 1.958.376.996,44         |                              |
| Darifenacina 15mg                 | R\$ 32.369.221,52                | R\$ 98.967.652,50           | R\$ 168.091.200,81         | R\$ 274.087.731,23         | R\$ 349.193.330,74           |                              |
| <b>TOTAL</b>                      | <b>R\$1.069.150.366,13</b>       | <b>R\$ 3.268.886.211,31</b> | <b>R\$5.552.026.290,31</b> | <b>R\$9.053.075.249,13</b> | <b>R\$ 11.533.801.551,15</b> |                              |
| <b>AUMENTO NOS CUSTOS POR ANO</b> |                                  | <b>R\$ 2.199.735.845,18</b> | <b>R\$2.283.140.079,00</b> | <b>R\$3.501.048.958,83</b> | <b>R\$ 2.480.726.302,01</b>  |                              |

QUADRO 16: CENÁRIOS 2 - 6, APENAS UM MEDICAMENTO - (CUSTO TOTAL CONSIDERANDO A COMBINAÇÃO ENTRE MEDICAMENTOS E CUIDADOS PALIATIVOS).

| Cenários                         | CENÁRIOS 2 - 6, APENAS UM MEDICAMENTO |                             |                             |                            |                             | Impacto acumulado nos 5 anos |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                                  | 2019                                  | 2020                        | 2021                        | 2022                       | 2023                        |                              |
| CENÁRIO 2 -<br>Tolterodina 4mg   | R\$ 1.658.283.189,87                  | R\$ 5.070.137.209,44        | R\$ 8.611.353.611,79        | R\$14.041.581.968,10       | R\$ 17.889.260.326,18       | <b>R\$ 47.270.616.305,38</b> |
| <b>INCREMENTO POR ANO</b>        |                                       | <b>R\$ 3.411.854.019,57</b> | <b>R\$ 3.541.216.402,35</b> | <b>R\$5.430.228.356,31</b> | <b>R\$ 3.847.678.358,08</b> |                              |
| CENÁRIO 3 -<br>Solifenacina 10mg | R\$721.359.198,86                     | R\$ 2.205.528.065,33        | R\$ 3.745.970.037,24        | R\$6.108.139.056,79        | R\$ 7.781.893.090,37        | <b>R\$ 20.562.889.448,60</b> |
| <b>INCREMENTO POR ANO</b>        |                                       | <b>R\$ 1.484.168.866,47</b> | <b>R\$ 1.540.441.971,92</b> | <b>R\$2.362.169.019,55</b> | <b>R\$ 1.673.754.033,58</b> |                              |
| CENÁRIO 4 -<br>Oxibutinina 10mg  | R\$564.996.717,05                     | R\$ 1.727.455.778,26        | R\$ 2.933.990.134,95        | R\$4.784.133.230,47        | R\$ 6.095.082.804,02        | <b>R\$ 16.105.658.664,76</b> |
| <b>INCREMENTO POR ANO</b>        |                                       | <b>R\$ 1.162.459.061,21</b> | <b>R\$ 1.206.534.356,69</b> | <b>R\$1.850.143.095,52</b> | <b>R\$ 1.310.949.573,55</b> |                              |
| CENÁRIO 5 -<br>Mirabegrona 50mg  | R\$1.067.858.458,55                   | R\$ 3.264.936.253,47        | R\$ 5.545.317.500,73        | R\$9.042.135.967,92        | R\$ 11.519.864.684,93       | <b>R\$ 30.440.112.865,59</b> |
| <b>INCREMENTO POR ANO</b>        |                                       | <b>R\$ 2.197.077.794,92</b> | <b>R\$ 2.280.381.247,26</b> | <b>R\$3.496.818.467,19</b> | <b>R\$ 2.477.728.717,01</b> |                              |
| CENÁRIO 6 -<br>Darifenacina 15mg | R\$ 873.968.981,11                    | R\$ 2.672.126.617,51        | R\$ 4.538.462.421,88        | R\$7.400.368.743,28        | R\$ 9.428.219.929,85        | <b>R\$ 24.913.146.693,63</b> |
| <b>INCREMENTO POR ANO</b>        |                                       | <b>R\$ 1.798.157.636,40</b> | <b>R\$ 1.866.335.804,38</b> | <b>R\$2.861.906.321,40</b> | <b>R\$ 2.027.851.186,57</b> |                              |



Os valores de custo total/paciente/ano foram utilizados nas análises de custo-efetividade. Esses valores foram obtidos dividindo-se o valor total no ano de 2019<sup>v</sup>, para cada cenário, pela população elegível (**Quadro 17**).

QUADRO 17: CUSTO TOTAL POR PACIENTE/ANO.

| Cenários                          | Custos/paciente/ano |
|-----------------------------------|---------------------|
| CENÁRIO 1 - TODOS OS MEDICAMENTOS | R\$ 3.076,94        |
| CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg       | R\$ 4.772,42        |
| CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg     | R\$ 2.076,02        |
| CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg      | R\$ 1.626,02        |
| CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg      | R\$ 3.073,22        |
| CENÁRIO 6 - Darifenacina 15mg     | R\$ 2.515,22        |

Os cenários alternativos foram compostos pela associação das farmacoterapias com o suporte/acompanhamento provido pelo SUS.

### 7.3.2. DESFECHOS UTILIZADOS

Os valores médios de redução no número de episódios de IU/dia; redução de episódios de urgência/dia; e redução do número de micções/dia foram obtidos da revisão sistemática de Drake et al. 2017 (31). Para o cenário 1, no qual todos os medicamentos seriam incorporados, utilizamos a média ponderada dos valores de eficácia para cada medicamento, sendo o fator de ponderação a taxa de cobertura. Os valores de eficácia, bem como os seus respectivos intervalos de confiança estão relatados nos **Quadro 18, Quadro 19 e Quadro 20**.

QUADRO 18: MUDANÇA NOS EPISÓDIOS DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA/DIA (EIU/DIA)

| Tratamento                              | Dif. Média | Inf_IC 95% | Sup_IC 95% |
|---|------------|------------|------------|
| Tolterodina 4mg vs. Placebo             | -0,44      | -0,69      | -0,22      |
| Solifenacina 10mg vs. Placebo           | -0,81      | -1,10      | -0,52      |
| Oxibutinina 10mg vs. Placebo            | -0,70      | -1,18      | -0,34      |
| Mirabegrona 50mg vs. Placebo            | -0,57      | -0,80      | -0,21      |
| Darifenacina 7,5 mg - 15mg vs. Placebo* | -0,52      | -0,87      | -0,18      |

\*Desfechos avaliados para a darifenacina nas doses 7,5 e 15 mg

<sup>v</sup> Foi utilizado o ano de 2019 por ser o ano vigente e, também, pela proximidade com a data da publicação da revisão sistemática, da qual foram retirados os dados de eficácia. Utilizar os demais anos não geraria alterações drásticas, haja vista que o aumento do incremento ano a ano, para os medicamentos, coincide com um aumento no custo do suporte/acompanhamento (cenário base).



QUADRO 19: MUDANÇA NOS EPISÓDIOS DE URGÊNCIA (EU/DIA)

| Tratamento                               | Dif. Média | Inf_IC 95% | Sup_IC 95% |
|--|------------|------------|------------|
| Tolterodina 4mg vs. Placebo              | -0,73      | -1,01      | -0,45      |
| Solifenacina 10mg vs. Placebo            | -1,43      | -1,75      | -1,12      |
| Oxibutinina 5mg vs. Placebo*             | -1,09      | -1,79      | -0,54      |
| Mirabegrona 50mg vs. Placebo             | -0,85      | -1,13      | -0,57      |
| Darifenacina 7,5 mg - 15mg vs. Placebo** | -1,03      | -1,40      | -0,56      |

\*Estudo avaliou apenas a oxibutinina em 5 mg; \*\* Desfechos avaliados para a darifenacina nas doses 7,5 e 15 mg

QUADRO 20: MUDANÇA NO NÚMERO DE MICÇÕES/DIA

| Tratamento                       | Dif. Média | Inf_IC 95% | Sup_IC 95% |
|----------------------------------|------------|------------|------------|
| Tolterodina 4mg vs. Placebo      | -0,66      | -0,81      | -0,34      |
| Solifenacina 10mg vs. Placebo    | -1,15      | -1,39      | -0,91      |
| Oxibutinina 10mg vs. Placebo     | -0,91      | -1,39      | -0,54      |
| Mirabegrona 50mg vs. Placebo     | -0,70      | -0,85      | -0,55      |
| Darifenacina 7,5 mg vs. Placebo* | -0,81      | -1,22      | -0,43      |

\*Desfechos avaliados para a darifenacina nas doses 7,5 e 15 mg

### 7.3.3. RESULTADOS DA ACE

Para o desfecho redução de episódios de IU/dia, considerando os valores de eficácia fornecidos, o cenário 1 apresenta uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 3.419,47, por episódio de IU evitado, por paciente, em 12 meses. Essas RCEI foram de R\$ 8.623,64; R\$ 1.355,56; R\$ 925,71; R\$ 3.675,79; e R\$ 2.956,15, respectivamente, para os cenários que compreendem apenas a tolterodina, a solifenacina, a oxibutinina, a mirabegrona e a darifenacina (**Quadro 21**). A solifenacina e a oxibutinina apresentaram os maiores valores de redução de episódios de IU/dia e as menores RCEI.



QUADRO 21: RCEI PARA REDUÇÃO DE EPISÓDIOS DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA/DIA

| <b>MUDANÇA NOS EIU/DIA</b>                    |                            |                                 |                     |                          |
|---|----------------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------------|
| <b>Cenários 1 - 6</b>                         | <b>Custos/paciente/ano</b> | <b>Incremental/paciente/ano</b> | <b>ΔEfetividade</b> | <b>RCEI/paciente/ano</b> |
| <b>Placebo</b>                                | R\$ 978,02                 | R\$ 0,00                        | -                   | R\$ 0,00                 |
| <b>CENÁRIO 1 - TODOS OS MEDICAMENTOS</b>      | R\$ 3.076,94               | R\$ 2.098,92                    | 0,61                | R\$ 3.419,47             |
| <b>CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg</b>            | R\$ 4.772,42               | R\$ 3.794,40                    | 0,44                | R\$ 8.623,64             |
| <b>CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg</b>          | R\$ 2.076,02               | R\$ 1.098,00                    | 0,81                | R\$ 1.355,56             |
| <b>CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg</b>           | R\$ 1.626,02               | R\$ 648,00                      | 0,70                | R\$ 925,71               |
| <b>CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg</b>           | R\$ 3.073,22               | R\$ 2.095,20                    | 0,57                | R\$ 3.675,79             |
| <b>CENÁRIO 6 - Darifenacina 7,5mg - 15mg*</b> | R\$ 2.515,22               | R\$ 1.537,20                    | 0,52                | R\$ 2.956,15             |

\*Os dados fornecidos pelo estudo são para a darifenacina 7,5 mg



Para o desfecho redução de episódios de urgência/dia, considerando os valores de eficácia fornecidos, o cenário 1 apresenta uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 2.056,90, por episódio de urgência evitado, por paciente, em 12 meses. Essas RCEI foram de R\$ 5.197,81; R\$ 767,83; R\$ 594,50; R\$ 2.464,94; e R\$ 1.492,43, respectivamente, para os cenários que compreendem apenas a tolterodina, a solifenacina, a oxibutinina, a mirabegrona e a darifenacina (**Quadro 22**). A solifenacina e a oxibutinina apresentaram os maiores valores de redução de episódios de urgência/dia e as menores RCEI.





QUADRO 22: RCEI PARA REDUÇÃO DE EPISÓDIOS DE URGÊNCIA (EU/DIA)

| Cenários 1 - 6                          | Custos/paciente/ano | Incremental/paciente/ano | Efetividade | RCEI/paciente/ano |
|---|---------------------|--------------------------|-------------|-------------------|
| Placebo                                 | R\$ 978,02          | R\$ 0,00                 | -           | R\$ 0,00          |
| CENÁRIO 1 - TODOS OS MEDICAMENTOS       | R\$ 3.076,94        | R\$ 2.098,92             | 1,02        | R\$ 2.056,90      |
| CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg             | R\$ 4.772,42        | R\$ 3.794,40             | 0,73        | R\$ 5.197,81      |
| CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg           | R\$ 2.076,02        | R\$ 1.098,00             | 1,43        | R\$ 767,83        |
| CENÁRIO 4 - Oxibutinina 5mg*            | R\$ 1.626,02        | R\$ 648,00               | 1,09        | R\$ 594,50        |
| CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg            | R\$ 3.073,22        | R\$ 2.095,20             | 0,85        | R\$ 2.464,94      |
| CENÁRIO 6 - Darifenacina 7,5mg - 15mg** | R\$ 2.515,22        | R\$ 1.537,20             | 1,03        | R\$ 1.492,43      |

\*A Oxibutinina foi avaliada apenas na dosagem de 5 mg; \*\*Os dados do estudo foram para darifenacina 7,5 e 15 mg



Para o desfecho redução de micções/dia, considerando os valores de eficácia fornecidos, o cenário 1 apresenta uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 2.461,13, por micção evitada, por paciente, em 12 meses. Essas RCEI foram de R\$ 5.749,09; R\$ 954,78; R\$ 712,09; R\$ 2.993,14; e R\$ 1.897,78, respectivamente, para os cenários que compreendem apenas a tolterodina, a solifenacina, a oxibutinina, a mirabegrona e a darifenacina (**Quadro 23**). A solifenacina e a oxibutinina apresentaram os maiores valores de redução de micções/dia e as menores RCEI.



QUADRO 23: RCEI PARA REDUÇÃO DE NÚMERO DE MICÇÕES/DIA.

| Cenários 1 - 6                    | Custos/paciente/ano | Incremental/paciente/ano | Efetividade | RCEI/paciente/ano |
|-----------------------------------|---------------------|--------------------------|-------------|-------------------|
| Placebo                           | R\$ 978,02          | R\$ 0,00                 | -           | R\$ 0,00          |
| CENÁRIO 1 - TODOS OS MEDICAMENTOS | R\$ 3.076,94        | R\$ 2.098,92             | 0,85        | R\$ 2.461,13      |
| CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg       | R\$ 4.772,42        | R\$ 3.794,40             | 0,66        | R\$ 5.749,09      |
| CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg     | R\$ 2.076,02        | R\$ 1.098,00             | 1,15        | R\$ 954,78        |
| CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg      | R\$ 1.626,02        | R\$ 648,00               | 0,91        | R\$ 712,09        |
| CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg      | R\$ 3.073,22        | R\$ 2.095,20             | 0,70        | R\$ 2.993,14      |
| CENÁRIO 6 - Darifenacina 7,5mg*   | R\$ 2.515,22        | R\$ 1.537,20             | 0,81        | R\$ 1.897,78      |

\*Os dados do estudo primário são para darifenacina em 7,5 mg.



### 7.3.3.1. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA A ACE

Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada, com variação dos valores de eficácia, baseados nos limites inferiores e superiores do intervalo de confiança, para cada um dos desfechos analisados (redução do número de episódios de IU/dia; redução do número de episódios de urgência/dia; e redução do número de micções/dia).

Considerando o desfecho redução do número de episódios de IU/dia, no cenário 1, no qual todos os medicamentos seriam incorporados, os valores variaram de R\$ 2.281,43 até R\$ 6.559,12, haja vista que a estimativa média foi de R\$ 3.419,47. Para o cenário com apenas a tolterodina, a variação foi de R\$ 5.499,13 até R\$ 17.247,27, e a estimativa média foi de R\$ 8.623,64. Para o cenário apenas com a solifenacina, a variação foi de R\$ 998,18 até R\$ 2.111,54, e a estimativa média foi de R\$ 1.355,56. Para o cenário com apenas a oxibutinina, a variação do custo foi de R\$ 549,15 até R\$ 1.905,88, e a estimativa com a eficácia média foi de R\$ 925,71. No cenário com apenas mirabegrona, os valores de custeio variaram de R\$ 2.619,00 até R\$ 9.977,14, sendo que a estimativa de custo, com o valor médio de eficácia, foi de R\$ 3.675,79. Por fim, num cenário com apenas a darifenacina, o valor de custo variou de R\$ 1.766,90 até R\$ 8.540,00, e a estimativa com o valor médio de eficácia foi de R\$ 2.956,15 (**Quadro 24**).



QUADRO 24: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA O DESFECHO REDUÇÃO NOS EIU/DIA

| Parâmetro                          | Cenários 1 - 6                        | Parâmetro base | Análise de sensibilidade (DM) | Análise de sensibilidade (DM) | Relação custo-efetividade/paciente/ano | RCEI/paciente/ano |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|--|-------------------|
| Efetividade na mudança dos EIU/dia | CENÁRIO 1 - TODOS OS MEDICAMENTOS     | -0,62          | -0,92 (IC_Inf)                | 0,92                          | R\$ 3.344,50                           | R\$ 2.281,43      |
|                                    |                                       |                | -0,32 (IC_Sup)                | 0,32                          | R\$ 9.615,43                           | R\$ 6.559,12      |
|                                    | CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg           | -0,44          | -0,69 (IC_Inf)                | 0,69                          | R\$ 6.916,55                           | R\$ 5.499,13      |
|                                    |                                       |                | -0,22 (IC_Sup)                | 0,22                          | R\$ 9.436,45                           | R\$ 17.247,27     |
|                                    | CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg         | -0,81          | -1,10 (IC_Inf)                | 1,10                          | R\$ 1.887,29                           | R\$ 998,18        |
|                                    |                                       |                | -0,52 (IC_Sup)                | 0,52                          | R\$ 3.992,35                           | R\$ 2.111,54      |
|                                    | CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg          | -0,70          | -1,18 (IC_Inf)                | 1,18                          | R\$ 1.377,98                           | R\$ 549,15        |
|                                    |                                       |                | -0,34 (IC_Sup)                | 0,34                          | R\$ 4.782,41                           | R\$ 1.905,88      |
|                                    | CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg          | -0,57          | -0,80 (IC_Inf)                | 0,80                          | R\$ 3.841,53                           | R\$ 2.619,00      |
|                                    |                                       |                | -0,21 (IC_Sup)                | 0,21                          | R\$ 14.634,38                          | R\$ 9.977,14      |
|                                    | CENÁRIO 6 - Darifenacina 7,5mg - 15mg | -0,52          | -0,87 (IC_Inf)                | 0,87                          | R\$ 2.891,06                           | R\$ 1.766,90      |
|                                    |                                       |                | -0,18 (IC_Sup)                | 0,18                          | R\$ 13.973,44                          | R\$ 8.540,00      |



Considerando o desfecho redução do número de episódios de urgência/dia, no cenário 1, no qual todos os medicamentos seriam incorporados, os valores variaram de R\$ 1.510,01 até R\$ 3.086,64, haja vista que a estimativa média foi de R\$ 2.056,90. Para o cenário com apenas a tolterodina, a variação foi de R\$ 3.756,83 até R\$ 8.432,00, e a estimativa média foi de R\$ 5.197,81. Para o cenário apenas com a solifenacina, a variação foi de R\$ 627,43 até R\$ 980,36, e a estimativa média foi de R\$ 767,83. Para o cenário com apenas a oxibutinina, a variação do custo foi de R\$ 362,01 até R\$ 1.200,00, e a estimativa com a eficácia média foi de R\$ 594,50. No cenário com apenas mirabegrona, os valores de custeio variaram de R\$ 1.854,16 até R\$ 3.675,79, sendo que a estimativa de custo, com o valor médio de eficácia, foi de R\$ 2.464,94. Por fim, num cenário com apenas a darifenacina, o valor de custo variou de R\$ 1.098,00 até R\$ 2.745,00, e a estimativa com o valor médio de eficácia foi de R\$ 1.492,43 (**Quadro 25**).



QUADRO 25: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA O DESFECHO EPISÓDIOS DE URGÊNCIA (EU/DIA).

| Parâmetro                         | Cenários 1 - 6                        | Parâmetro base | Análise de sensibilidade (DM) | Análise de sensibilidade de (DM) | Relação custo-efetividade/paciente/ano | RCEI/paciente/ano |
|-----------------------------------|---------------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------------------|--|-------------------|
| Efetividade na mudança dos EU/dia | CENÁRIO 1 - TODOS OS MEDICAMENTOS     | -1,02          | -1,39 (IC_Inf)                | 1,39                             | R\$ 2.213,62                           | R\$ 1.510,01      |
|                                   |                                       |                | -0,68 (IC_Sup)                | 0,68                             | R\$ 4.524,91                           | R\$ 3.086,64      |
|                                   | CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg           | -0,73          | -1,01 (IC_Inf)                | 1,01                             | R\$ 4.725,17                           | R\$ 3.756,83      |
|                                   |                                       |                | -0,45 (IC_Sup)                | 0,45                             | R\$ 10.605,38                          | R\$ 8.432,00      |
|                                   | CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg         | -1,43          | -1,75 (IC_Inf)                | 1,75                             | R\$ 1.186,30                           | R\$ 627,43        |
|                                   |                                       |                | -1,12 (IC_Sup)                | 1,12                             | R\$ 1.853,59                           | R\$ 980,36        |
|                                   | CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg          | -1,09          | -1,79 (IC_Inf)                | 1,79                             | R\$ 908,39                             | R\$ 362,01        |
|                                   |                                       |                | -0,54 (IC_Sup)                | 0,54                             | R\$ 3.011,15                           | R\$ 1.200,00      |
|                                   | CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg          | -0,85          | -1,13 (IC_Inf)                | 1,13                             | R\$ 2.719,66                           | R\$ 1.854,16      |
|                                   |                                       |                | -0,57 (IC_Sup)                | 0,57                             | R\$ 5.391,61                           | R\$ 3.675,79      |
|                                   | CENÁRIO 6 - Darifenacina 7,5mg - 15mg | -1,03          | -1,40 (IC_Inf)                | 1,40                             | R\$ 1.796,59                           | R\$ 1.098,00      |
|                                   |                                       |                | -0,56 (IC_Sup)                | 0,56                             | R\$ 4.491,46                           | R\$ 2.745,00      |



Considerando o desfecho redução do número de micções/dia, no cenário 1, no qual todos os medicamentos seriam incorporados, os valores variaram de R\$ 1.908,11 até R\$ 3.618,82, haja vista que a estimativa média foi de R\$ 2.461,13. Para o cenário com apenas a tolterodina, a variação foi de R\$ 4.684,44 até R\$ 11.160,00, e a estimativa média foi de R\$ 5.749,09. Para o cenário apenas com a solifenacina, a variação foi de R\$ 789,93 até R\$ 1.206,59, e a estimativa média foi de R\$ 954,78. Para o cenário com apenas a oxibutinina, a variação do custo foi de R\$ 466,19 até R\$ 1.200,00, e a estimativa com a eficácia média foi de R\$ 712,09. No cenário com apenas mirabegrona, os valores de custeio variaram de R\$ 2.464,94 até R\$ 3.809,45, sendo que a estimativa de custo, com o valor médio de eficácia, foi de R\$ 2.993,14. Por fim, num cenário com apenas a darifenacina, o valor de custo variou de R\$ 1.260,00 até R\$ 3.574,88, e a estimativa com o valor médio de eficácia foi de R\$ 1.897,78 (**Quadro 26**).





QUADRO 26: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA O DESFECHO NÚMERO DE MICÇÕES/DIA.

| Parâmetro                                       | Cenários 1 - 6                        | Parâmetro base | Análise de sensibilidade (DM) | Análise de sensibilidade (DM) | Relação custo-efetividade/paciente/ano | RCEI/paciente/ano |
|---|---------------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|--|-------------------|
| Efetividade na mudança do número de micções/dia | CENÁRIO 1 - TODOS OS MEDICAMENTOS     | -0,85          | -1,10 (IC_Inf)                | 1,10                          | R\$ 2.797,22                           | R\$ 1.908,11      |
|   |                                       |                | -0,58 (IC_Sup)                | 0,58                          | R\$ 5.305,07                           | R\$ 3.618,82      |
|   | CENÁRIO 2 - Tolterodina 4mg           | -0,66          | -0,81 (IC_Inf)                | 0,81                          | R\$ 5.891,88                           | R\$ 4.684,44      |
|   |                                       |                | -0,34 (IC_Sup)                | 0,34                          | R\$ 14.036,53                          | R\$ 11.160,00     |
|   | CENÁRIO 3 - Solifenacina 10mg         | -1,15          | -1,39 (IC_Inf)                | 1,39                          | R\$ 1.493,54                           | R\$ 789,93        |
|   |                                       |                | -0,91 (IC_Sup)                | 0,91                          | R\$ 2.281,34                           | R\$ 1.206,59      |
|   | CENÁRIO 4 - Oxibutinina 10mg          | -0,91          | -1,39 (IC_Inf)                | 1,39                          | R\$ 1.169,80                           | R\$ 466,19        |
|   |                                       |                | -0,54 (IC_Sup)                | 0,54                          | R\$ 3.011,15                           | R\$ 1.200,00      |
|   | CENÁRIO 5 - Mirabegrona 50mg          | -0,70          | -0,85 (IC_Inf)                | 0,85                          | R\$ 3.615,55                           | R\$ 2.464,94      |
|   |                                       |                | -0,55 (IC_Sup)                | 0,55                          | R\$ 5.587,67                           | R\$ 3.809,45      |
|   | CENÁRIO 6 - Darifenacina 7,5mg - 15mg | -0,81          | -1,22 (IC_Inf)                | 1,22                          | R\$ 2.061,66                           | R\$ 1.260,00      |
|   |                                       |                | -0,43 (IC_Sup)                | 0,43                          | R\$ 5.849,35                           | R\$ 3.574,88      |



## 8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Os sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais National Institute for Health and Care excellence – NICE, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) e Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU) foram pesquisados quanto às recomendações acerca do uso de mirabegrona para o tratamento de bexiga hiperativa associada à incontinência urinária de urgência (IUU).

O CADTH recomenda que a mirabegrona seja utilizada em casos de intolerância à oxibutinina (59), estando listada no mesmo patamar que a tolterodina, solifenacina e darifenacina, as quais também são recomendadas em casos de falha ou intolerância à oxibutinina (60, 61).

O NICE avaliou o uso da mirabegrona para o tratamento da bexiga hiperativa (62). O NICE recomenda a mirabegrona como uma opção para tratar os sintomas da bexiga hiperativa, apenas para pessoas nas quais os medicamentos antimuscarínicos são contraindicados, clinicamente ineficazes ou apresentam efeitos colaterais inaceitáveis. É importante salientar que o NICE recomenda os antimuscarínicos tolterodina, darifenacina e oxibutinina (63, 64).

Nos sítios eletrônicos do PBAC, da Austrália, e da SBU, da Suécia, não foram encontradas ATS ou guias clínicos a respeito da mirabegrona.



## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™<sup>vi</sup>, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da incontinência urinária de urgência. Utilizaram-se os termos “*urinary incontinence*”, “*overactive bladder*”, “*bladder overactive*” e “*overactive urinary bladder*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foi considerada a tecnologia avaliada neste relatório.

Assim, as pesquisas apontaram não haver novos medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento da incontinência urinária de urgência.

---

<sup>vi</sup> Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Atualizado em: 21/02/2019.



## 10. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A análise da eficácia e segurança da mirabegrona, comparada aos antimuscarínicos e ao placebo, para o controle dos sintomas de bexiga hiperativa associados à IUU foram baseadas em 22 estudos, entre eles revisões sistemáticas de ECR, com meta-análise direta e indireta, e ECR não inclusos nas revisões sistemáticas.

Os desfechos primários avaliados foram redução de número de episódios de IU/dia; redução de episódios de urgência/dia; redução de episódios de IUU/dia; redução do número de micções/dia; e taxa de cura (redução de 100% dos episódios de IU/dia). No geral, para qualquer um dos desfechos primários avaliados, a mirabegrona foi mais eficaz que o placebo, normalmente com significância estatística, independentemente da dose de mirabegrona utilizada (25, 50 ou 100 mg). Em relação aos antimuscarínicos, os efeitos mais marcantes foram da solifenacina em relação à mirabegrona. Em geral, para todos os desfechos primários avaliados, a solifenacina foi superior à mirabegrona, normalmente com significância estatística. Geralmente, quando a mirabegrona é associada à solifenacina (5 ou 10 mg), a associação apresenta melhores resultados de eficácia.

Em relação aos desfechos de segurança, a mirabegrona apresentou perfil geral de eventos adversos semelhantes aos do placebo. Considerando os eventos adversos relacionados ao tratamento, a o perfil de segurança da mirabegrona também foi semelhante ao dos antimuscarínicos avaliados. No entanto, a frequência de ocorrência de boca seca, foi superior nos antimuscarínicos em relação à mirabgerona.

Entretanto, é importante salientar que a qualidade geral do corpo da evidência, apesar de advinda de revisões sistemáticas e ECRs, é baixa, haja vista a grande heterogeneidade e o alto risco de viés presente na maioria dos estudos aqui avaliados. Ademais, precisamos levar em conta a significância clínica dos desfechos avaliados. Em geral, para os desfechos avaliados em redução de números de episódios de incontinência urinária, esse foram menores do que 1 episódio/dia.

A análise econômica mostra um cenário pouco atrativo à incorporação, principalmente devido à alta prevalência de IUU na população geral. A AIO foi feita na perspectiva do SUS e considerou um horizonte temporal de cinco anos. Os dados sobre a população elegível foram claculados por meio de estimavas populacionais presentes no site do IBGE, os quais foram associados à prevalência de IUU, obtida de uma revisão sistemática. Para essa análise, seis



cenários foram avaliados: 1) todos os medicamentos seriam incorporados com um Marketshare específico (33% para a tolterodina; 28% para a solifenacina; 17% oxibutinina; 17% mirabegrona; e 4% darifenacina); 2) apenas a tolterodina seria incorporada; 3) apenas a solifenacina seria incorporada; 4) apenas a oxibutinina seria incorporada; 5) apenas a mirabegrona seria incorporada; e 6) apenas a darifenacina seria incorporada. Esses cenários passaram por análise de sensibilidade para verificação da influência da variação da prevalência. Os cenários com menor impacto orçamentário foram aqueles com 100% de oxibutinina e 100% de solifenacina. A Análise de custo efetividade foi feita para os desfechos redução de episódios de IU/dia; redução de episódios de urgência/dia; e redução do número de micções/dia. O cenário base foi aquele no qual os pacientes recebiam cuidados para o acompanhamento da IU, disponível no SUS. Os cenários alternativos foram os seis utilizados na AIO. Para qualquer um dos desfechos analisados, as RCEI foram menores para solifenacina e para oxibutinina. Os desfechos de eficácia foram superiores para as comparações entre oxibutinina versus placebo e para solifenacina versus placebo.

É preciso levar em consideração alguns aspectos relacionados a esta condição clínica, como os cuidados básicos de suporte e procedimentos disponíveis no SUS (Como detalhado na seção introdutória desse relatório); a recomendação do NICE e CADTH em relação a mirabegrona, como segunda linha de tratamento, para paciente refratários aos antimuscarínicos.



## **11.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 76ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2019, recomendou a não incorporação no SUS da mirabegrona para o tratamento de incontinência urinária de urgência. Foram considerados os seguintes aspectos: as evidências disponíveis são de qualidade muito baixa; os resultados apresentam pouca relevância clínica, com a redução de um episódio de IUU ou menos; estão disponibilizadas no SUS outras opções não farmacológicas, como fisioterapia e cirurgias; além do alto custo do medicamento para o baixo benefício apresentado.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



## **12. CONSULTA PÚBLICA**

A Consulta Pública nº 28/2019 foi realizada entre os dias 09/05/2019 e 28/05/2019. Foram recebidas 9 contribuições, sendo 4 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 5 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é também composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

### **12.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS**

Das quatro contribuições recebidas de cunho técnico-científico, duas foram excluídas por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).



### **Perfil dos participantes**

Das duas contribuições recebidas, uma era de pessoa física (profissional de saúde, do sexo feminino, de etnia branco e da faixa etária de 60 anos ou mais) e uma de pessoa jurídica, ambas do sudeste do país.

### **Evidência Clínica**

Dentre as contribuições, ambas foram alusivas às evidências clínicas sobre a mirabegrona para incontinência urinária. Ambas as contribuições foram contrárias à recomendação inicial da Conitec. No entanto, somente uma contribuição foi considerada por apresentar argumentação técnico-científica, sendo essa enviada pela empresa Astellas Farma Brasil. Esta empresa encaminhou um parecer técnico-científico ressaltando a inexistência de medicamentos disponíveis na rede pública para o tratamento da Síndrome da Bexiga Hiperativa, relatando que a cirurgia não é tratamento para incontinência urinária de urgência e argumentando sobre a grande dificuldade de acesso pela população a fisioterapia. Ademais, este parecer traz dados de estudos brasileiros expondo o número de pacientes acometidos pela doença e o impacto na qualidade de vida dos mesmos. Além disso, este parecer cita que a mirabegrona é o único beta-3-agonistas aprovado para uso em humanos e que o mesmo apresenta eficácia semelhante aos anti-muscarínicos, com menos efeitos colaterais e maior aderência ao tratamento, referenciando os estudos Marcelissen et al., (2018)(65) e Griebing (2019)(66). Marcelissen et al., (2018)(65) trata-se de uma revisão de literatura e Griebing (2019)(66) é um resumo de congresso que, devido a sua própria estrutura, não permite a extração detalhada dos dados.

### **12.2 CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO**

Houve cinco contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, contudo, todas foram excluídas por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

### **12.3 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES**

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial, que foi não incorporar a mirabegrona para o tratamento da IUU.





### **13.RECOMENDAÇÃO FINAL**

Devido a pouca relevância clínica dos resultados os membros da CONITEC presentes na 78ª reunião ordinária, no dia 06 de junho de 2019, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da mirabegrona para incontinência urinária de urgência (IUU).

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 455/2019.



## 14.DECISÃO

### PORTARIA Nº 34, DE 27 DE JUNHO DE 2019

Torna pública a decisão de não incorporar a mirabegrona para incontinência urinária de urgência, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE - SUBSTITUTA, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar a mirabegrona para incontinência urinária de urgência, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS



## 15.REFERÊNCIAS

1. Abrams P CL, Khoury S, Wein A. Incontinence 5th International consultation on incontinence. Health Publication Ltd. 2013:361-88.
2. Wilson L BJ, Shin GP, Luc KO, Subak LL. Annual direct cost of urinary incontinence. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(3):398-406.
3. Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. *Lancet*. 2006;367(9504):57-67.
4. Carneiro JAea. Prevalência e fatores associados à incontinência urinária em idosos não institucionalizados. *Cad saúde colet*. 2017;25(3):268-77.
5. Hunskaar S BK, Clark A, Lapitan MC, Nelson R, Sillen U, Thom D. Epidemiology of urinary (UI) and faecal (FI) incontinence and pelvic organ prolapse (POP). *Incontinence*. 2005;1:255-312.
6. Fleischmann N FA, Blaivas JG, Panagopoulos G. Sphincteric urinary incontinence: relationship of vesical leak point pressure, urethral mobility and severity of incontinence. *The Journal of urology*. 2003;169(3):999-1002.
7. Burkhard F, et al.,. EAU-Guidelines on urinary incontinence in adults 2016 [Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urinary-Incontinence-2016.pdf>].
8. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *The New England journal of medicine*. 2004;350(8):786-99.
9. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, Groat WC, Fryer AD, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *British journal of pharmacology*. 2006;148(5):565-78.
10. Roxburgh C, Cook J, Dublin N. Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4.
11. Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *British journal of pharmacology*. 2006;147(S2).
12. Hood B, Andersson KE. Common theme for drugs effective in overactive bladder treatment: inhibition of afferent signaling from the bladder. *International Journal of Urology*. 2013;20(1):21-7.



13. 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. *European urology*. 2008;54(3):543-62.
14. Saks EK, Arya LA. Pharmacologic management of urinary incontinence, voiding dysfunction, and overactive bladder. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2009;36(3):493-507.
15. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Tooze-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *European urology*. 2005;48(3):464-70.
16. Zinner N. Darifenacin: a muscarinic M3-selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2007;8(4):511-23.
17. Birder LA, Nealen ML, Kiss S, De Groat WC, Caterina MJ, Wang E, et al.  $\beta$ -Adrenoceptor agonists stimulate endothelial nitric oxide synthase in rat urinary bladder urothelial cells. *Journal of Neuroscience*. 2002;22(18):8063-70.
18. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and safety of the  $\beta$  3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *The Journal of urology*. 2013;190(4):1320-7.
19. Lee RT, Bamberger M, P. E. Impact of mirabegron extended-release on the treatment of overactive bladder with urge urinary incontinence, urgency, and frequency. *Research and reports in urology*. 2013;5:147.
20. Sharaf AA, Hashim H. Profile of mirabegron in the treatment of overactive bladder: place in therapy. *Drug design, development and therapy*. 2017;11:463.
21. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambroner 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. *European Urology*. 2013;63(2):283-95.
22. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a  $\beta$  3-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *European urology*. 2013;63(2):296-305.
23. Myrbetric. mirabegrona 25 ou 50 mg. Farmacêutica responsável: Sandra Winarski CRF-SP nº 18.496. Fabricado por: Avara Pharmaceutical Technologies, Inc., Norman, Oklahoma 73072 EUA. Embalado por: Astellas Pharma Europe B.V., Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, Holanda. Registrado e importado por: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de



Medicamentos Ltda. Av. Guido Caloi, 1935, Bloco B 2º andar – Bairro Santo Amaro – São Paulo – SP. Bula de Remédio. 2017.

24. Wu T, Duan X, Cao CX, Peng CD, Bu SY, Wang KJ. The role of mirabegron in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int.* 2014;93(3):326-37.
25. Cui Y, Zong H, Yang C, Yan H, Zhang Y. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Int Urol Nephrol.* 2013;46(1):275-84.
26. Salvi M, Sebastianelli A, Russo GI, Spatafora P, Carini M, Serni S, et al. Safety profile and discontinuation of mirabegron 50 mg, mirabegron 100 mg and tolterodine 4 mg for patients with overactive bladder/storage luts: A systematic review and meta-analysis. *Neurourology and Urodynamics.* 2017;36:S30-S1.
27. Sebastianelli A, Russo GI, Cimino S, Salvi M, Spatafora P, Tasso G, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of mirabegron 50 mg and 100 mg vs. tolterodine and placebo for overactive bladder/storage luts. *Neurourology and Urodynamics.* 2017;36:S302-S4.
28. Chapple C, Khullar V, Nitti VW, Frankel J, Herschorn S, Kaper M, et al. Efficacy of the  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of overactive bladder by severity of incontinence at baseline: A post hoc analysis of pooled data from three randomised phase 3 trials. *European Urology.* 2015;67(1):11-4.
29. Tubaro A, Batista JE, Nitti VW, Herschorn S, Chapple CR, Blauwet MB, et al. Efficacy and safety of daily mirabegron 50 mg in male patients with overactive bladder: A critical analysis of five phase III studies. *Therapeutic Advances in Urology.* 2017;9(6):137-54.
30. Sand P, Khullar V, Cardozo L, Koelbl H, Salvatore S, Blauwet M, et al. Efficacy of mirabegron for the treatment of overactive bladder in female patients: Prospective pooled analysis of 3 randomised phase 3 trials. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction.* 2013;24:S10-S2.
31. Drake MJ, Nitti VW, Ginsberg DA, Brucker BM, Hepp Z, McCool R, et al. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: A systematic review and network meta-analysis. *BJU International.* 2017.
32. Obloza A, Kirby J, Yates D, Toozs-Hobson P. Indirect treatment comparison (ITC) of medical therapies for an overactive bladder. *Neurourology and Urodynamics.* 2017;36(7):1824-31.



33. Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziers K, Neine ME, Siddiqui E, et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol*. 2014;65(4):755-65.
34. Yamaguchi O, Marui E, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Ikeda Y, et al. Efficacy and Safety of the Selective beta3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study. Lower urinary tract symptoms. 2015;7(2):84-92.
35. Kuo HC, Lin HH, Yu HJ, Cheng CL, Hung MJ, Lin ATL. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of mirabegron in a Taiwanese population with overactive bladder and comparison with other clinical trials. *Urological Science*. 2015;26(1):41-8.
36. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Blauwet MB, Nazir J, Odeyemi IA, et al. Patient-reported outcomes with the  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist mirabegron in a phase III trial in patients with overactive bladder. *Neurourology and Urodynamics*. 2015;35(8):987-94.
37. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*. 2013;82(2):313-20.
38. Herschorn S, Chapple CR, Abrams P, Arlandis S, Mitcheson D, Lee KS, et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU International*. 2017.
39. Robinson D, Kelleher C, Staskin D, Mueller ER, Falconer C, Wang J, et al. Patient-reported outcomes from SYNERGY, a randomized, double-blind, multicenter study evaluating combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in OAB patients. *Neurourology and Urodynamics*. 2017.
40. Gratzke C, Van Maanen R, Chapple C, Abrams P, Herschorn S, Robinson D, et al. Long-term combination treatment with solifenacin and mirabegron is effective and well tolerated in patients with overactive bladder. *Journal of Urology*. 2017;197(4):e607.
41. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambroner J, Mitcheson D, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *European Urology*. 2016;70(1):136-45.
42. MacDiarmid S, Al-Shukri S, Barkin J, Herschorn S, Fianu-Jonasson A, Grise P, et al. Mirabegron as Add-On Treatment to Solifenacin in Patients with Incontinent Overactive Bladder and an Inadequate Response to Solifenacin Monotherapy. *Journal of Urology*. 2016;196(3):809-18.



43. Batista JE, Kölbl H, Herschorn S, Rechberger T, Cambroner J, Halaska M, et al. The efficacy and safety of mirabegron compared with solifenacin in overactive bladder patients dissatisfied with previous antimuscarinic treatment due to lack of efficacy: Results of a noninferiority, randomized, phase IIIb trial. *Therapeutic Advances in Urology*. 2015;7(4):167-79.
44. Freemantle N, Ginsberg DA, McCool R, Fleetwood K, Arber M, Khalaf K, et al. Comparative assessment of onabotulinumtoxinA and mirabegron for overactive bladder: an indirect treatment comparison. *BMJ open*. 2016;6(2):e009122.
45. JPT H, S G. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011.
46. BJ S, BC R, G W, M T, C H, J M, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
47. Chapple C, Khullar V, Nitti VW, Frankel J, Herschorn S, Kaper M, et al. Efficacy of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of overactive bladder by severity of incontinence at baseline: a post hoc analysis of pooled data from three randomised phase 3 trials. *Eur Urol*. 2015;67(1):11-4.
48. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Incontinência Urinária (NO PRELO)*. . Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017.
49. MYRBETRIC®. Mirabegrona. Farmacêutico responsável: Sandra Winarski CRF-SP nº 18.496. Fabricado por: Avara Pharmaceutical Technologies, Inc., Norman, Oklahoma 73072 EUA. Embalado por: Astellas Pharma Europe B.V., Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, Holanda. Registrado e importado por: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. Av. Guido Caloi, 1935, Bloco B 2º andar – Bairro Santo Amaro – São Paulo – SP. Bula de Remédio. 2017.
50. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística I. *Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação 2017* [Available from: <https://ww2.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>].
51. Buckley BS, Lapitan MC, Epidemiology Committee of the Fourth International Consultation on Incontinence P. Prevalence of urinary incontinence in men, women, and children--current evidence: findings of the Fourth International Consultation on Incontinence. *Urology*. 2010;76(2):265-70.
52. Programme MM. *Oral Medicines for the Management of Urinary Incontinence, Frequency & Overactive Bladder*. Version 1.0, 17th October 2014 2014 [Available from:



<https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/oral-medicines-for-the-management-of-urinary-incontinence-frequency-overactive-bladder.pdf>.

53. Cooper J, Annappa M, Quigley A, Dracocardos D, Bondili A, Mallen C. Prevalence of female urinary incontinence and its impact on quality of life in a cluster population in the United Kingdom (UK): a community survey. *Primary health care research & development*. 2015;16(4):377-82.
54. Ebbesen MH, Hunskaar S, Rortveit G, Hannestad YS. Prevalence, incidence and remission of urinary incontinence in women: longitudinal data from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *BMC urology*. 2013;13:27.
55. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int*. 2011;108(7):1132-8.
56. Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen CI, Wein AJ. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol*. 2014;65(1):79-95.
57. Soler R, Gomes CM, Averbek MA, Koyama M. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in Brazil: Results from the epidemiology of LUTS (Brazil LUTS) study. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(4):1356-64.
58. Zumrutbas AE, Bozkurt AI, Tas E, Acar CI, Alkis O, Coban K, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms, overactive bladder and urinary incontinence in western Turkey: results of a population-based survey. *Int J Urol*. 2014;21(10):1027-33.
59. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC FINAL RECOMMENDATION: MIRABEGRON (Myrbetriq — Astellas Pharma Canada Inc.) Indication: Overactive Bladder. CADTH; 2014.
60. CADTH. Solifenacin Resubmission - Vesicare Astellas pharma Canada - Indication: Overactive Bladder. CADTH; 2009.
61. CADTH. Darifenacin Resubmission - Enablex - Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.- Indication: Overactive bladder. CADTH; 2009.
62. NICE. Technology Appraisal Guidance (TA290): Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder. NICE; 2013.
63. NICE. Lower urinary tract symptoms in men: management (Clinical Guideline 97). 2010.





64. NICE. Urinary incontinence in women: management (Clinical guideline 171). 2013. p. 50.
65. Marcelissen T, Rashid T, Antunes Lopes T, Delongchamps NB, Geavlete B, Rieken M, et al. Oral Pharmacologic Management of Overactive Bladder Syndrome: Where Do We Stand? *Eur Urol Focus*. 2018.
66. Griebing TL, Campbell N, Mangel J, Staskin D, Herschorn S, Elsouda D, et al. Effect of mirabegron on cognitive function in elderly patients with overactive bladder: Results from a phase 4 placebo-controlled study (PILLAR). *European Urology Supplements*. 2019;18(1):e1570-e1.



## APÊNDICE I - Estratégias de busca

QUADRO 27. ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE EVIDÊNCIAS EM BASE DE DADOS.

| Bases                | Estratégia de Busca  | Resultado |
|----------------------|--|-----------|
| Medline (via Pubmed) | ((((("Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]) OR Urinary Bladder, Overactive) OR Overactive Bladder) OR Overactive Urinary Bladder) OR Bladder, Overactive)) OR (((((((("Urinary Incontinence, Urge"[Mesh]) OR Urinary Reflex Incontinence) OR Incontinence, Urinary Reflex) OR Urinary Urge Incontinence) OR Urge Incontinence) OR Incontinence, Urge)) OR Urinary Incontinence, Urge))) AND (((((((("mirabegron"[Supplementary Concept]) OR Betmiga) OR 2- AND (2-aminothiazol-4-yl) AND -4'- AND (2- AND ((2-hydroxy-2-phenylethyl) AND amino) AND ethyl) AND acetanilide) OR Betanis) OR YM 178) OR YM-178)) OR mirabegron) AND Humans[Mesh]<br>Data: 26/09/2017 | 169       |
| EMBASE               | "(mirabegron OR 'mirabegron'/exp OR betmiga OR (ym AND 178) OR 'ym 178' OR betanis) AND ('urge incontinence'/exp OR (urinary AND incontinence, AND urge) OR (urinary AND reflex AND incontinence) OR 'urge incontinence' OR (incontinence, AND urinary AND reflex) OR 'overactive bladder'/exp OR 'overactive bladder' OR (urinary AND bladder, AND overactive) OR (overactive AND urinary AND bladder)) AND [embase]/lim AND [humans]/lim"<br>Data: 26/09/2017  | 675       |

## APÊNDICE II - Fluxograma

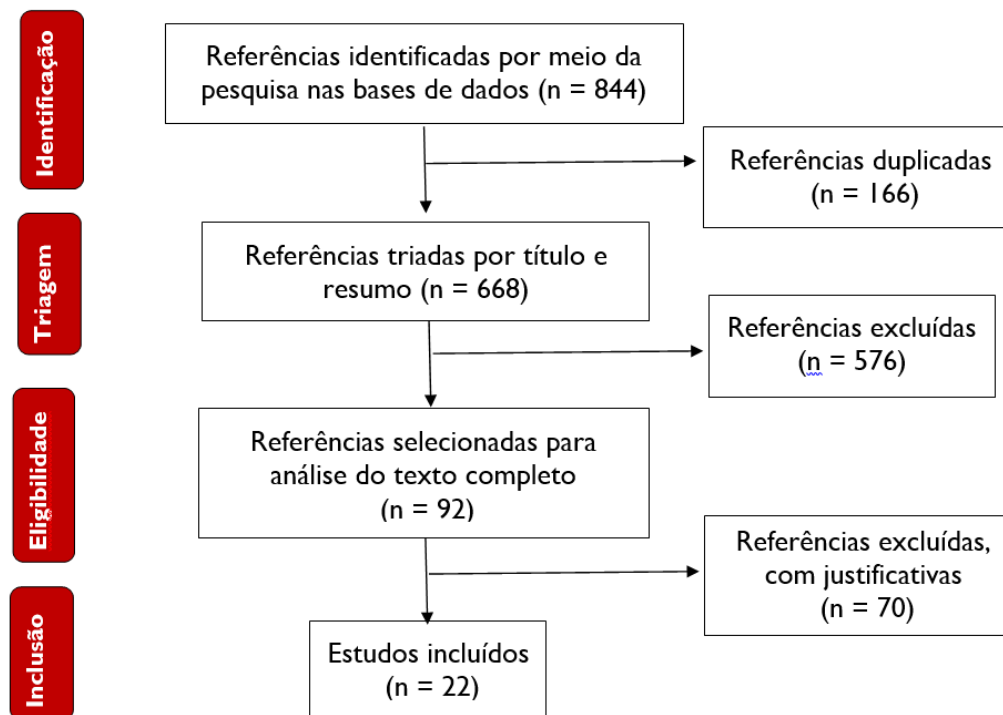


FIGURA 1. Fluxograma da seleção das evidências.



## APÊNDICE III – Características dos estudos e dos participantes

TABELA 2. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE COMPARARAM MIRABEGRONA VERSUS PLACEBO OU ANTIMUSCARÍNICOS.

| Autor   | Desenho do estudo  | Objetivo  | População  | Número de estudos e/ou participantes incluídos   | Detalhes da Intervenção              | Detalhes do Controle | Risco de Viés  |
|---|--|---|--|--|--------------------------------------|----------------------|--|
| <b>Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações diretas</b>   |  |   |  |  |                                      |                      |  |
| <b>Wu et al. 2014 (24)</b>  | Revisão sistemática com meta-análise de ECR (última atualização julho de 2013)               | Avaliar a eficácia e segurança do MIRA para BH  | Diagnóstico de BH; FMM≥8 vezes em 24h; EPU≥3 com ou sem IU.  | 6 ECR<br>MIRA vs. Placebo: 5 ECR<br>MIRA vs. TOL: 4 ECR  | MIRA                                 | Placebo ou TOL       | Alto Risco de Viés<br>Não foi realizada busca na literatura cinzenta. A lista de excluídos não foi fornecida. Não foi analisado o impacto dos estudos primários de acordo com a qualidade da evidência na meta-análise. Viés de publicação não foi analisado.<br>Qualidade dos estudos primários: moderada a alta      |
| <b>Cui et al. 2013 (25)</b>   | Revisão sistemática com meta-análise de ECR de fase III (última atualização outubro de 2013) | Avaliar a eficácia e segurança do MIRA para BH  | Pacientes com BH   | 4 ECR de fase III; 3524 participantes  | MIRA 50 mg oral                      | Placebo              | Alto Risco de Viés<br>Não foi reportado se a seleção dos artigos e a extração dos dados foi feita por uma dupla de revisores. A lista de excluídos não foi fornecida; não foi realizada busca na literatura cinzenta (estudos não publicados).   |
| <b>Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações indiretas</b> |  |   |  |  |                                      |                      |  |
| <b>Drake et al. 2017 (31)</b>   | Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR (última atualização julho de 2013)       | Comparar a eficácia do Botox, MIRA e anticolinérgicos em adultos com BH idiopática        | Adultos com BH idiopática com ou sem IU; hiperatividade do detrusor refratário; IU idiopática ou não neurogênica e IU predominante de urgência | 56 ECR<br>10 analisaram Botox<br>10 analisaram MIRA<br><br>Obs: foram utilizados dados somente que analisaram o MIRA | MIRA 25 e 50mg<br><br>MIRA 25 e 50mg | Placebo              | Risco de viés incerto<br>Comparações indiretas; estratégia de busca não foi totalmente adequada pois utilizou estratégias de busca previamente publicadas. Limitação de idioma. De acordo com ROB, 22 estudos apresentaram alto risco de viés; 26 apresentaram algum risco e 8 estudos o risco de viés não está claro. |
| <b>Obloza et al. 2017 (32)</b>  | Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR (última atualização NR)                  | Comparar a efetividade de terapias para BH usando modelo de comparação indireta de Bucher | Adultos diagnosticados com sintomas de BH idiopática (sintomas por > 3 meses; FMM ≥8 vezes em 24h; EPU ≥3.                                     | 25 ECR   | Anticolinérgicos orais/transdérmicos | MIRA                 | Alto risco de viés<br>Comparações indiretas; os detalhes dos artigos incluídos e a lista de artigos excluídos não foram fornecidos. A heterogeneidade entre os estudos não foi avaliada. Risco de viés dos artigos incluídos foi considerado baixo.  |



| Autor  | Desenho do estudo   | Objetivo  | População  | Número de estudos e/ou participantes incluídos     | Detalhes da Intervenção             | Detalhes do Controle             | Risco de Viés  |
|--|---|---|--|--|-------------------------------------|----------------------------------|--|
| <b>Freemantle et al. 2016 (44)</b>                                   | Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR (última atualização agosto de 2013) | Avaliar a eficácia clínica de doses de BOTOX de 100U comparado com MIRA 25 ou 100mg em adultos com BH via comparação indireta. Somente a comparação com MIRA foi exibida. | Adultos com BH idiopática com ou sem IU; hiperatividade do detrusor refratário; IU urgência idiopática ou não neurogênica  | 19 ECR<br>11 analisaram BOTOX<br>8 analisaram MIRA | MIRA 25 ou 50 mg                    | Placebo                          | Alto risco de viés<br>Comparações indiretas; estratégia de busca não foi totalmente adequada pois utilizou estratégias de busca previamente publicadas. Limitação de idioma. Não utilizou uma ferramenta adequada para avaliação do risco de viés. Pode ter viés de publicação |
| <b>Maman et al. 2014 (33)</b>  | Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR (última atualização agosto de 2013) | Analisar a eficácia e tolerabilidade de MIRA 50 mg versus antimuscarínicos  | Adultos com diagnóstico de BH. Hiperatividade do detrusor. Urgência urinária   | 44 ECR, 27309 participantes                        | MIRA 50 mg<br>ou antimuscarínicos   | Antimuscarínicos<br>placebo      | Alto risco de viés<br>Comparações indiretas; não foi reportado a análise da heterogeneidade entre os estudos; A maioria dos artigos incluídos apresentaram alto risco de viés  |
| <b>Ensaio Clínico Randomizados</b>                                   |   |   |  |  |                                     |                                  |  |
| <b>Salvi et al. 2017; Sebastianelli et al. 2017 (26, 27)</b>         | 2 resumos de congresso: revisão sistemática com meta-análise de ECR                     | Analisar a eficácia, segurança e tolerabilidade do MIRA 50 mg, MIRA 100mg e TOL   | BH e sintomas do trato urinário inferior armazenamento   | 8 ECR, 10239 participantes                         | MIRA 50 mg<br>MIRA 100mg<br>TOL 4mg | Placebo<br>TOL 4mg<br>MIRA 100mg | Alto risco de viés<br>Resumo de congresso não contém todas as informações relevantes para julgamento   |
| <b>Chapple et al. 2015 (28)</b><br><br><b>(análise exploratória)</b> | Observacional: análise exploratória de 3 ECR  | Conduzir uma análise post hoc para determinar o efeito do MIRA 50 mg versus placebo nos desfechos miccionais em subgrupos de população incontinente na linha de base      | Pacientes com BH que receberam $\geq 1$ doses; $\geq 1$ EIU<br><br>Estratificados por:<br>1. PIU $\geq 1$ EIU na linha de base<br>2. PIU $\geq 2$ : $\geq 2$ EIU na linha de base<br>3. PIU $\geq 4$ : $\geq 4$ EIU na linha de base | MIRA: 862<br>Placebo: 878                          | MIRA                                | Placebo                          | Alto risco de viés<br>Combinação de ECR, perda do efeito da randomização; não há análises da heterogeneidade; não forneceu as características basais estratificados pelos subgrupos analisados   |



| Autor  | Desenho do estudo   | Objetivo  | População   | Número de estudos e/ou participantes incluídos   | Detalhes da Intervenção                  | Detalhes do Controle | Risco de Viés   |
|--|---|---|---|--|--|----------------------|---|
| <b>Yamaguchi et al. 2015 (34)</b>                        | ECR, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, grupo-paralelo, NCT00527033   | Analisar a eficácia e segurança MIRA comparado com placebo e avaliar a dose-reposta do MIRA   | Adultos com sintomas de BH por $\geq 24$ semanas; FMM $\geq 8$ vezes em 24h; EPU $\geq 1$ e/ou episódios de IUU $\geq 1/24$ H   | Total: 842 randomizados PR<br>MIRA 25 mg: 211<br>MIRA 50 mg: 208<br>MIRA 100 mg: 209<br>Placebo: 214   | MIRA 25 mg<br>MIRA 50 mg<br>MIRA 100 mg  | Placebo              | Alto risco de viés<br>Não foi descrito o método de randomização e sigilo de alocação. Não houve cegamento dos avaliadores dos desfechos.  |
| <b>Kuo et al. 2015 (35)</b>                              | ECR, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, ativo-controlado, grupo-paralelo Study 178-CL-045                       | Analisar a eficácia e segurança MIRA comparado com placebo  | Adultos com sintomas de BH por $> 3$ meses  | Total: 248 randomizados e 218 analisado PR/PTA<br>MIRA 50 mg: 85/76<br>TOL 4 mg: 82/74<br>Placebo: 81/68   | MIRA 50 mg<br>TOL LP 4mg                 | Placebo              | Risco de viés incerto<br>A análise não foi por intenção de tratar (i.e., não foram analisados todos os pacientes que foram randomizados). |
| <b>Khullar et al. 2015; Khullar et al. 2013 (21, 36)</b> | ECR, multinacional, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, ativo-controlado, grupo-paralelo fase III<br><br>SCORPIO | Analisar a eficácia, segurança, tolerabilidade e desfechos relatados pelos pacientes com BH   | Adultos com sintomas de BH por $\geq 3$ meses; FMM $\geq 8$ vezes em 24h; EPU $\geq 3$ episódios com ou sem IU  | Total: 1987 randomizados e 1906 analisados<br><br>PR/ PTA/ PIU<br>MIRA 100 mg: 498/478/281<br>MIRA 50 mg: 497/473/293<br>TOL 4 mg: 495/475/300<br>Placebo: 497/480/291 | MIRA 100 mg<br>MIRA 50 mg<br>TOL LP 4 mg | Placebo              | Risco de viés incerto<br>A análise não foi por intenção de tratar (i.e., não foram analisados todos os pacientes que foram randomizados). |
| <b>Batista et al 2015 (43)</b>                           | ECR, estudo aberto, duplo-cego, fase IIIb, estudo de não inferioridade<br><br>BEYOND  | Comparar a eficácia e segurança do MIRA 50 mg e SOLI 5 mg em pacientes não satisfeitos com tratamento com antimuscarínicos devido à falta de eficácia | Adultos com sintomas de BH por $\geq 3$ meses que demonstraram insatisfação com a eficácia do último antimuscarínicos utilizados (exceto SOLI) por meio do questionário de Satisfação de tratamento de Likert | Total: 1887 randomizados PR/ PTA/ PIU:<br>MIRA: 943/ 865/ 405<br>SOLI: 944/ 854/ 413   | MIRA 50 mg                               | SOLI 5 mg            | Risco de viés incerto<br>A análise não foi por intenção de tratar (ie., não foi analisado todos os pacientes que foram randomizados).     |



| Autor                      | Desenho do estudo  | Objetivo  | População  | Número de estudos e/ou participantes incluídos  | Detalhes da Intervenção      | Detalhes do Controle | Risco de Viés   |
|----------------------------|--|---|--|---|------------------------------|----------------------|---|
| Herschorn et al. 2013 (37) | ECR, multinacional, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, grupo-paralelo fase III | Analisar a eficácia e tolerabilidade do MIRA 25 e 50 mg uma vez ao dia versus placebo | Adultos com sintomas de BH por ≥3 meses; FMM≥8 vezes em 24h; EPU≥3 episódios com ou sem IU | Total: 1315 foram randomizados<br>PR/ PTA /PIU<br>MIRA 50 mg: 440/426/257<br>MIRA 25 mg: 432/410/254<br>Placebo:433/ NR/ NR | MIRA 50 mg<br><br>MIRA 25 mg | Placebo              | Alto risco de viés<br>Não foi descrito o método de randomização e sigilo de alocação. Não houve cegamento dos avaliadores dos desfechos. A análise não foi por intenção de tratar (ie., não foi analisado todos os pacientes que foram randomizados). Desfechos incompletos (perdas significativas). Não forneceu os resultados do placebo. |

MIRA: mirabegrone; TOL: tolterodina; LP: liberação prolongada; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; FMM: frequência média de micção; EPU: episódio de urgência; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PR: população que foi inicialmente randomizada; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária.

TABELA 3. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS QUE COMPARARAM MIRABEGRONA VERSUS PLACEBO OU ANTIMUSCARÍNICOS.

| Autor, ano  | Intervenção, PTA (n) | Controle, PTA (n) | Idade Intervenção Média (DP): | Idade Controle Média (DP): | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção   | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle | Período de estudo                   |
|---|----------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---|--|-------------------------------------|
| <b>Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações diretas</b>   |                      |                   |                               |                            |                                  |                               |   |  |                                     |
| Wu et al. 2014 (24)   | NA                   | NA                | NR                            | NR                         | NR                               | NR                            | NR  | NR   | 12 semanas                          |
| Cui et al. 2013 (25)  | NA                   | NA                | NR                            | NR                         | NR                               | NR                            | NR  | NR   | 12 semanas                          |
| <b>Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações indiretas</b> |                      |                   |                               |                            |                                  |                               |   |  |                                     |
| Drake et al. 2017 (31)  | NA                   | NA                | NR                            | NR                         | NR                               | NR                            | Número médio de 3.2 EIU por dia<br>Número médio de 7.6 episódios de urgência por dia<br>Número médio de 11.7 episódios de micções por dia | NR   | 12 semanas                          |
| Freemantle et al. 2016 (44)   | NA                   | NA                | NR                            | NR                         | Min-max.:55.4-100%               | Min-max.:68.7-89.3%           | Número médio de 3.48 EIU por dia<br>Número médio de 6.32 episódios de urgência por dia  | NR   | 12 semanas (min-max.: 2-24 semanas) |
| Obloza et al. 2017 (32)   | NA                   | NA                | NR                            | NR                         | NR                               | NR                            | NR  | NR   | NR                                  |
| Maman et al. 2014 (33)  | NA                   | NA                | NR                            | NR                         | NR                               | NR                            | NR  | NR   | 12 semanas (min-max.: 4-16 semanas) |



| Autor, ano   | Intervenção, PTA (n)                      | Controle, PTA (n)                            | Idade Intervenção Média (DP): | Idade Controle Média (DP): | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção        | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle           | Período de estudo   |
|--|---|--|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|--|---|
| <b>Ensaio Clínico Randomizado</b>                            |   |  |                               |                            |                                  |                               |  |  |   |
| <b>Salvi et al. 2017; Sebastianelli et al. 2017 (26, 27)</b> | NA  | NA   | NR                            | NR                         | NR                               | NR                            | NR   | NR   | NR  |
| <b>Chapple et al. 2015 (28)</b>                              | MIRA (PIU: 862; PIU≥ 2: 449; PIU≥ 4: 198) | Placebo (PIU: 878; PIU≥ 2: 457; PIU≥ 4: 194) | NR                            | NR                         | NR                               | NR                            | NR   | NR   | 12 semanas  |
| <b>Yamaguchi et al. 2015 (34)</b>                            | MIRA 25 mg (211)                          |  | 54.9 (13.59)                  |                            | 41 (19.6)                        |                               | População BH IUU, n (%)<br>125 (59.8)                          |  | 14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento |
|  | MIRA 50mg (208)                           | Placebo (214)                                | 56.2 (13.59)                  | 55.7 (12.89)               | 31 (14.9)                        | 42 (19.9)                     | População BH IUU, n (%)<br>115 (55.3)                          | População BH IUU, n (%)<br>126 (59.7)                          |   |
|  | MIRA 100 mg (209)                         |  | 56.9 (13.29)                  |                            | 35 (16.9)                        |                               | População BH IUU, n (%)<br>127 (61.4)                          |  |   |
| <b>Kuo et al. 2015 (35)</b>                                  | MIRA 50mg (76)                            | Placebo (68)                                 | 59.0 (15.1)                   | 58.4 (13.0)                | 29 (38.2)                        | 26 (38.2)                     | População BH IUU, n (%)<br>40 (52.6)                           | População BH IUU, n (%)<br>38 (55.9)                           | 14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento |
|  | TOL 4mg (74)                              |  | 56.4 (15.8)                   |                            | 30 (40.5)                        |                               | População BH IUU, n (%)<br>42 (56.8)                           |  |   |
| <b>Khullar et al. 2015; Khullar et al. 2013 (21, 36)</b>     | MIRA 100 mg (496)                         |  | 59.1 (12.36)                  |                            | 141 (28.4)                       |                               | População BH IUU, n (%)<br>PTA: 179 (37.4)<br>PIUU: 140 (49.8) |  | 14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento |
|  | MIRA 50 mg (493)                          | Placebo (494)                                | 59.1 (12.36)                  | 59.2 (12.30)               | 136 (27.6)                       | 138 (27.9)                    | População BH IUU, n (%)<br>PTA: 192 (40.6)<br>PIUU: 143 (48.8) | População BH IUU, n (%)<br>PTA: 201 (41.9)<br>PIUU: 156 (53.6) |   |
|  | <b>SCORPIO</b>                            | TOL 4 mg (495)                               |                               | 59.1 (12.89)               |                                  | 134 (27.1)                    |  | População BH IUU, n (%)<br>PTA: 184 (38.7)<br>PIUU: 142 (47.3) |   |
| <b>Batista et al 2015 (43)</b>                               | MIRA 50mg (936)                           | SOLI 5 mg (934)                              | 56.7 (14.3)                   | 57.4 (13.6)                | 224 (23.9)                       | 225 (24.1)                    | <b>População BH IUU, n (%)</b><br>383 (40.9)                   | <b>População BH IUU, n (%)</b><br>387 (41.4)                   | <b>BEYOND</b>   |





| Autor, ano                 | Intervenção, PTA (n) | Controle, PTA (n) | Idade Intervenção Média (DP): | Idade Controle Média (DP): | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle | Período de estudo   |
|----------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---|--|---|
| Herschorn et al. 2013 (37) | MIRA 50 mg (440)     | Placebo (433)     | 60.3 (12.22)                  | 58.2 (13.73)               | 137 (31.1)                       | 132 (30.5)                    | Disponível na planilha dos desfechos de eficácia        |  | 14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento |
|                            | MIRA 25 mg (432)     |                   | 58.5 (12.85)                  |                            | 139 (32.2)                       |                               |   |  |   |

MIRA: mirabegrona; SOLI: solifenacina; TOL: tolterodina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária, PIUU: população com incontinência urinária de urgência; NT: não testado.

**TABELA 4. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE REALIZARAM ANÁLISES EXPLORATÓRIAS DO MIRABEGRONA VERSUS PLACEBO OU ANTIMUSCARÍNICOS ESTRATIFICADAS POR SEXO.**

| Autor                   | Desenho do estudo  | Objetivo   | População  | Número de estudos e/ou participantes incluídos  | Detalhes da Intervenção       | Detalhes do Controle | Risco de Viés  |
|-------------------------|--|--|--|---|-------------------------------|----------------------|--|
| Tubaro et al. 2017 (29) | Observacional (análise combinada de 5 ECR)                       | Analisar dados somente da população masculina de 5 ECR que incluíam a população geral com BH | Homens com sintomas de BH por ≥3 meses e os estudos também poderiam incluir homens com histórico de sintomas do trato urinário inferior associado com alargamento prostático benigno ou câncer de próstata | 5 ECR<br>ECR SCORPIO/ ARIES/<br>CAPRICORN:<br>MIRA 50 mg (382) vs. Placebo (362)  | MIRA 50 mg                    | Placebo              | Alto risco de viés<br>Combinação de ECR, perda do efeito da randomização; não há análises da heterogeneidade; inclui estudo de superioridade e não-inferioridade   |
|                         |  |  |  | ECR TAURUS:<br>MIRA 50 mg (204) vs. TOL 4 mg (206)  | MIRA 50 mg                    | TOL 4 mg             |  |
|                         |  |  |  | ECR BEYOND:<br>MIRA 50 mg (222) vs. SOLI (221)  | MIRA 50 mg.                   | SOLI 5 mg            |  |
| Sand et al. 2013 (30)   | Observacional (análise combinada de 3 ECR) / resumo de congresso | Analisar a eficácia e tolerabilidade do MIRA 50 e 100 mg em mulheres com BH                  | Mulheres com sintomas de BH por ≥3 meses; FMM≥8 vezes em 24h; EPU≥3 episódios com ou sem IU  | 3 ECR<br>PTA/ PIU:<br>ECR SCORPIO/ ARIES/<br>CAPRICORN:<br>MIRA 50 mg (942/ 694) vs. Placebo (724)<br><br>ECR SCORPIO/ ARIES: MIRA 100 mg (649/ 483) vs. Placebo (724/ 966) | MIRA 50 mg<br><br>MIRA 100 mg | Placebo              | Alto risco de viés<br>Resumo de congresso não contém todas as informações relevantes para julgamento; combinação de ECR, perda do efeito da randomização; não há análises da heterogeneidade; inclui estudo de superioridade e não-inferioridade |



| Autor | Desenho do estudo | Objetivo | População | Número de estudos e/ou participantes incluídos | Detalhes da Intervenção | Detalhes do Controle | Risco de Viés |
|-------|-------------------|----------|-----------|--|-------------------------|----------------------|---------------|
|-------|-------------------|----------|-----------|--|-------------------------|----------------------|---------------|

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; FMM: frequência média de micção; IU: incontinência urinária; EPU: episódios de urgência; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária.

**TABELA 5. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS QUE REALIZARAM ANÁLISES EXPLORATÓRIAS DO MIRABEGRONA VERSUS PLACEBO OU ANTIMUSCARÍNICOS ESTRATIFICADAS POR SEXO.**

| Autor, ano   | Intervenção, PTA (n) | Controle, PTA (n) | Idade Intervenção Média (DP): | Idade Controle Média (DP): | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle | Período de estudo   |
|--|----------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---|--|---|
| <b>Tubaro et al. 2017 (29)</b><br><br>(Homens: análise combinada de ECR)         | MIRA 50 mg (382)     | Placebo (362)     | 62.8 (11.3)                   | 62.1 (12.8)                | n/N (%): 382/1324 (28.9)         | n/N (%): 362/1328 (27.3)      | População BH IUU, n (%) 141 (36.9)                      | População BH IUU, n (%) 130 (35.9)                   | 12 semanas de tratamento (SCORPIO/ ARIES/ CAPRICORN/BEYOND)               |
|  | MIRA 50 mg (204)     | TOL 4 mg (206)    | 61.6 (11.5)                   | 61.7 (12.0)                | n/N (%): 204/789 (25.9)          | n/N (%): 206/791 (26.0)       | População BH IUU, n (%) 76 (37.3)                       | População BH IUU, n (%) 67 (32.5)                    |   |
|  | MIRA 50 mg (222)     | SOLI 5 mg (221)   | 58.1 (15.1)                   | 59.5 (14.6)                | n/N (%): 222/921 (24.1)          | n/N (%): 221/912 (24.2)       | População BH IUU, n (%) 74 (33.3)                       | População BH IUU, n (%) 78 (35.3)                    |   |
| <b>Sand et al. 2013 (30)</b><br><br>(Mulheres: análise combinada de ECR/ resumo) | MIRA 50 mg           | Placebo           | 58.5                          | 58.1                       | NR                               | NR                            | NR  | NR   | 14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 semanas de tratamento |
|  | MIRA 100 mg          |                   | 58.7                          |                            | NR                               | NR                            | NR  |  |   |

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IUU: incontinência urinária de urgência.



TABELA 6. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE COMPARARAM MIRABEGRONA E SOLIFENACINA MONOTERAPIA OU EM COMBINAÇÃO VERSUS PLACEBO, MIRABEGRONA OU SOLIFENACINA.

| Autor   | Desenho do estudo   | Objetivo  | População   | Número de estudos e/ou participantes incluídos   | Detalhes da Intervenção   | Detalhes do Controle                           | Risco de Viés  |
|---|---|---|---|--|---|--|--|
| <b>Herschorn et al. 2017; Robinson et al. 2017 (38, 39)</b> | ECR, multinacional, multicêntrico, duplo-cego, grupo-paralelo. Placebo-controlado e ativo-controlado, fase III (NCT01972841)<br><br>SYNERGY Study | Avaliar a eficácia e segurança do SOLI combinado com MIRA comparado com monoterapia na população com BH geral com IU  | Diagnóstico de BH molhada (sintomas de urgência, frequência urinária e IU); FMM≥8 vezes em 24h; EPU≥1; episódios de IU≥3 em 7 dias; | Total: 3527 foram randomizados e 3308 foram analisados<br><br>PR/ PTA<br>SOLI 5 mg + MIRA 50mg: 883/848<br>SOLI 5 mg +MIRA 25mg: 885/853<br>MIRA 50mg: 437/422<br>MIRA 25 mg: 441/423<br>SOL 5 mg: 434/423<br>Placebo: 447/429 | SOLI 5 mg + MIRA 50mg<br><br>SOLI 5 mg +MIRA 25mg                               | MIRA 50mg<br>MIRA 25mg<br>SOLI 5 mg<br>Placebo | Alto risco de viés<br>Não foi descrito o método de randomização e sigilo de alocação; não houve cegamento dos avaliadores dos desfechos; desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção. A análise não foi por intenção de tratar (ie. Não foi analisado todos os pacientes que foram randomizados). Não demonstrou todos os dados de todos os desfechos. |
| <b>Gratzke et al. 2017 (resumo) (40)</b>                    | Resumo de congresso/ ECR, duplo cego, grupo-paralelo  | Analisar a eficácia e segurança a longo prazo da combinação MIRA + SOLI versus monoterapia de MIRA e SOLI   | Adultos com sintomas de BH por ≥3 meses e ≥ 3 EIU   | MIRA + SOLI: 1210<br>MIRA: 306<br>SOLI: 303  | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg  | MIRA 50 mg<br>SOLI 5 mg                        | Alto risco de viés<br>Resumo de congresso não contém todas as informações relevantes para julgamento; características basais não foram fornecidas  |
| <b>Drake et al. 2016; MacDiarmid et al. 2016 (41, 42)</b>   | ECR, multicêntrico, duplo-cego, grupo-paralelo, fase IIIb, NCT01908829<br><br>BESIDE  | Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da combinação SOLI 5 mg e MIRA 50 mg versus SOLI 5 e 10 mg em pacientes com BH que permaneceram incontinentes após 4 semanas de uso de SOLI 5 mg | Pacientes com BH (sintomas ≥3 meses com ≥2 EIU) que permaneceram incontinentes (≥1 episódio) após 4 semanas de uso de SOLI 5 mg     | SOLI + MIRA: 727 randomizados e 707 analisados<br>PR/PTA<br>SOLI 5 mg: 728/705<br><br>SOLI 10mg: 719/648   | SOLI 5 mg + MIRA (25mg após 4 semanas aumentou para 50 mg)<br><br>(SOLI + MIRA) | SOLI 5 mg<br>SOLI 10 mg                        | Risco de viés incerto. Não houve cegamento dos avaliadores dos desfechos. A análise não foi por intenção de tratar (ie. Não foi analisado todos os pacientes que foram randomizados).  |

MIRA: mirabegrona; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; FMM: frequência média de micção; EPU: episódio de urgência; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PR: população que foi inicialmente randomizada; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária.



TABELA 7. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS QUE COMPARARAM MIRABEGRONA E SOLIFENACINA MONOTERAPIA OU EM COMBINAÇÃO VERSUS PLACEBO, MIRABEGRONA OU SOLIFENACINA.

| Autor, ano   | Intervenção, PTA (n)        | Controle, PTA (n) | Idade Intervenção Média (DP) | Idade Controle Média (DP) | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Intervenção                     | Variáveis clínicas e bioquímicas relevantes Controle   | Período de estudo   |
|--|-----------------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---|--|---|
| Herschorn et al. 2017; Robinson et al. 2017 (38, 39) | SOLI 5 mg + MIRA 50mg (883) | MIRA 50mg (437)   | 57.1 (13.9)                  | 56.7 (13.3)               | 656 (76.9)                       | 323 (76.5)                    | População BH IUU, n (%)<br>561 (65.8)<br>EIU/24h, média (DP)<br>3.16 (3.08) | População BH IUU, n (%): 268 (63.5)<br>EIU/24h, média (DP): 3.18 (3.47)<br>Micções/24h, média (DP): 11.19 (3.27) | 18 semanas: período inicial de 4 semanas de placebo uni-cego, 12 semanas de tratamento duplo cego e uma fase final de 2 semanas de placebo uni-cego |
|  |                             | MIRA 25mg (441)   |                              | 56.9 (13.6)               |                                  | 327 (77.3)                    | Micções/24h, média (DP)<br>10.74 (2.36)                                     | População BH IUU, n (%): 267 (63.1)<br>EIU/24h, média (DP): 3.41 (3.37)<br>Micções/24h, média (DP): 10.81 (2.63) |   |
|  | SOLI 5 mg + MIRA 25mg (885) | SOLI 5 mg (434)   | 57.6 (13.4)                  | 58.2 (12.8)               | 651 (76.8)                       | 331 (78.3)                    | População BH IUU, n (%)<br>567 (66.9)<br>EIU/24h, média (DP)<br>3.22 (3.17) | População BH IUU, n (%): 275 (65.0)<br>EIU/24h, média (DP): 3.58 (3.51)<br>Micções/24h, média (DP): 10.76 (2.47) |   |
|  |                             | Placebo (447)     |                              | 57.9 (13.0)               |                                  | 327 (76.2)                    | Micções/24h, média (DP)<br>10.73 (2.88)                                     | População BH IUU, n (%): 285 (66.4)<br>EIU/24h, média (DP): 3.41 (3.37)<br>Micções/24h, média (DP): 10.97 (2.86) |   |
| Gratzke et al. 2017 (resumo) (40)                    | MIRA + SOLI (1210)          | MIRA (306)        | NR                           | NR                        | NR                               | NR                            | NR  | NR   | 14 semanas: 2 semanas de período de eliminação e 12 meses de tratamento   |
|  |                             | SOLI (303)        |                              | NR                        |                                  | NR                            | NR  | NR   |   |
| Drake et al. 2016; MacDiarmid et al. 2016 (41, 42)   | SOLI + MIRA (707)           | SOLI 5 mg (705)   | 58.0 (13.2)                  | 56.9 (13.4)               | 119 (16.8)                       | 121 (17.2)                    | Disponível na planilha dos desfechos de eficácia                            |  | 18 semanas: 2 semanas de período de eliminação, 4 semanas de SOLI cego, 12 semanas de tratamento duplo cego e 2 semanas de placebo cego             |
|  |                             | SOLI 5 mg (698)   |                              | 57.3 (13.2)               |                                  | 113 (16.2)                    |   |  |   |
| BESIDE   |                             |                   |                              |                           |                                  |                               |   |  |   |

MIRA: mirabegrona; SOLI: solifenacina; BH: bexiga hiperativa; PTA: população total analisada; EIU: episódio de incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; NR: não reportado; DP: desvio padrão.



## APÊNDICE IV – Resultados

TABELA 8. DESFECHOS DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS QUE COMPARARAM MIRABEGRONA VERSUS PLACEBO OU ANTIMUSCARÍNICOS.

| Autor, ano  | Grupos                  | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                                      | Valor p   | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                 | Valor p   | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|---|-------------------------|--|-----------|---|-----------|--|---------|---|---------|
| <b>Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações diretas</b> |                         |  |           |   |           |  |         |   |         |
| <b>Wu et al. 2014 (24)</b><br><br><b>RS com meta-análise de ECR</b>   | MIRA total vs. Placebo  | DM: -0.54 (IC 95%: -0.63, -0.45); I2: 0% (p:0.44); 5 ECR; n MIRA: 2215; n placebo: 2713  | < 0.00001 | DM: -0.55 (IC 95%: -0.63, -0.47); I2: 19% (p:0.27); 5 ECR; n MIRA: 3229; n placebo:3294 | < 0.00001 | NR   | NR      | NR  | NR      |
|   | MIRA 25mg vs. Placebo   | DM: -0.66 (IC 95%: -0.91, -0.40); I2: 61% (p:0.11); 2 ECR; n MIRA: 353; n placebo: 539   | < 0.00001 | DM: -0.44 (IC 95%: -0.58, -0.31); I2: 0% (p:0.88); 2 ECR; n MIRA: 577; n placebo:599    | < 0.00001 | NR   | NR      | NR  | NR      |
|   | MIRA 50 mg vs. Placebo  | DM: -0.53 (IC 95%: -0.66, -0.40); I2: 0% (p:0.40); 4 ECR; n MIRA: 1100; n placebo: 1283  | < 0.00001 | DM: -0.59 (IC 95%: -0.73, -0.45); I2: 0% (p:0.75); 4 ECR; n MIRA: 1508; n placebo:1532  | < 0.00001 | NR   | NR      | NR  | NR      |
|   | MIRA 100 mg vs. Placebo | DM: -0.51 (IC 95%: -0.67, -0.36); I2: 0% (p:0.47); 4 ECR; n MIRA: 762; n placebo: 891    | < 0.00001 | DM: -0.65 (IC 95%: -0.81, -0.49); I2: 49% (p:0.12); 4 ECR; n MIRA: 1144; n placebo:1163 | < 0.00001 | NR   | NR      | NR  | NR      |
|   | MIRA total vs. TOL 4mg  | DM: -0.25 (IC 95%: -0.43, -0.06); I2: 97% (p< 0.00001); 4 ECR; n MIRA: 2321; n TOL: 2329 | 0.009     | DM: -0.17 (IC 95%: -0.35, 0.01); I2: 85% (p<0.00001); 4 ECR; n MIRA: 2942; n TOL:2765   | 0.07      | NR   | NR      | NR  | NR      |
|   | MIRA 50 mg vs. TOL 4 mg | DM: -0.23 (IC 95%: -0.50, 0.03); I2: 99% (p< 0.00001); 3 ECR; n MIRA: 1190; n TOL: 1144  | 0.09      | DM: -0.07 (IC 95%: -0.37, 0.23); I2: 80% (p: 0.006); 3 ECR; n MIRA: 1429; n TOL:1351    | 0.63      | NR   | NR      | NR  | NR      |



| Autor, ano  | Grupos                       | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)  | Valor p        | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                     | Valor p   | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)   | Valor p        | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|---|------------------------------|--|----------------|---|-----------|--|----------------|---|---------|
|   | MIRA 100 mg vs. TOL 4 mg     | DM: -0.23 (IC 95%: -0.34, -0.12); I2: 0% (p:0.87); 4 ECR; n MIRA: 1131; n TOL: 1185  | < 0.00001      | DM: -0.23 (IC 95%: -0.40, -0.06); I2: 41% (p: 0.16); 4 ECR; n MIRA: 1513; n TOL:1414        | 0.008     | NR   | NR             | NR  | NR      |
| <b>Cui et al. 2013 (25)</b>   | MIRA 50 mg vs. Placebo       | DM: -0.44 (IC 95%: -0.59, -0.29); I2: 0% (p:0.90); 4 ECR; n MIRA: 1242; n placebo: 1259  | < 0.00001      | DM: -0.62 (IC 95%: -0.80, -0.45); I2: 0% (p:0.56); 4 ECR; n MIRA: 1704; n placebo: 1709     | < 0.00001 | DM: -0.60 (IC 95%: -0.85, -0.36); I2: 0% (p:0.68); 3 ECR; n MIRA: 1274; n placebo: 1293  | < 0.00001      | NR  | NR      |
| <b>Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações indiretas</b> |                              |  |                |   |           |  |                |   |         |
|   | MIRA 50 mg vs. Placebo♦      | DM: -0.58 (IC 95%: -0.73, -0.42), favorece MIRA  | <0.05          | DM: -0.65 (IC 95%: -0.78, -0.52), favorece MIRA   | <0.05     | DM: -0.75 (IC 95%: -1.00, -0.51), favorece MIRA  | <0.05          | NR  | NR      |
|   | MIRA 25 mg vs. Placebo♦      | DM: -0.53 (IC 95%: -0.69, -0.32), favorece MIRA  | <0.05          | DM: -0.57 (IC 95%: -0.73, -0.37), favorece MIRA   | <0.05     | DM: -0.58 (IC 95%: -0.86, -0.28), favorece MIRA  | <0.05          | NR  | NR      |
|   | MIRA 50 mg vs. TOL 4 mg *    | DM: -0.051 (IC 95%: -0.35, 0.24)   | 0.85           | DM: 0.102 (IC 95%: -0.37, 0.57)   | 0.9       | DM: -0.21 (IC 95%: -0.58, 0.16)  | 0.45           | NR  | NR      |
| <b>Drake et al. 2017 (31)</b>   | MIRA 50 mg vs. SOLI 5 mg *   | DM: 0.246 (IC 95%: -0.26, 0.75)  | 0.13           | DM: 0.435 (IC 95%: 0.21, 0.65), favorece a SOLI   | 0.0001    | DM: 0.69 (IC 95%: 0.94, 0.44), favorece a SOLI   | 0.02           | NR  | NR      |
|   | MIRA 50 mg vs. SOLI 10 mg *  | DM: 0.48 (IC 95%: 0.26, 0.7), favorece a SOLI  | 0.04           | DM: 0.802 (IC 95%: 0.58, 1.02), favorece a SOLI   | 0.00003   | DM: 0.99 (IC 95%: 0.74, 1.24), favorece a SOLI   | 0.00007        | NR  | NR      |
|   | MIRA 50 mg vs. Oxibutinina * | DM: 0.109 (IC 95%: -0.01, 0.38)  | 0.7            | DM: 0.099 (IC 95%: -0.28, 0.42)   | 0.7       | NR   | NR             | NR  | NR      |
| <b>Freemantle et al. 2016 (44)</b>                                      | MIRA 50 mg vs. Placebo       | DM não ajustado: -0.44 (IC 95%: -0.59, -0.28); I2: 0%; 6 ECR; n MIRA: 1495; n placebo: 1504<br>DM ajustado ▲: -0.65 (IC 95%: -0.89, -0.41) | <0.05<br><0.05 | DM não ajustado: -0.66 (IC 95%: -0.82, -0.48); I2: 0%; 6 ECR; n MIRA: 2080; n placebo: 2085 | <0.05     | DM não ajustado: -0.58 (IC 95%: -0.80, -0.36); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 785; n placebo: 785<br>DM ajustado ▲: -0.61 (IC 95%: -0.92, -0.29) | <0.05<br><0.05 | NR  | NR      |



| Autor, ano             | Grupos                           | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                                       | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                   | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                            | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|------------------------|----------------------------------|---|---------|---|---------|---|---------|---|---------|
| Maman et al. 2014 (33) | MIRA 25 mg vs. Placebo           | DM não ajustado: -0.53 (IC 95%: -0.78, -0.29); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 487; n placebo: 508 | <0.05   | DM não ajustado: -0.58 (IC 95%: -0.82, -0.33); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 786; n placebo: 792 | <0.05   | DM não ajustado: -0.43 (IC 95%: -0.74, -0.11); I2: 0%; 6 ECR; n MIRA: 2075; n placebo: 2084 791 | <0.05   | NR  | NR      |
|                        |                                  | DM ajustado ▲: -0.73 (IC 95%: -1.07, -0.41)   | <0.05   |   |         |   |         |   |         |
|                        | MIRA 25 mg vs. MIRA 50mg         | DM não ajustado -0.09 (IC 95%: -0.33, 0.15); I2: NA; NR ECR; n total: NR                  | NS      | DM não ajustado: 0.08 (IC 95%: -0.17, 0.33); I2: NA; NR ECR; n total: NR                  | NS      | DM não ajustado 0.15 (IC 95%: -0.17, 0.47); I2: NA; NR ECR; n total: NR                         | NS      | NR  | NR      |
|                        |                                  | DM ajustado ▲: -0.08 (IC 95%: -0.40, 0.23)  | NS      |   |         |   |         |   |         |
|                        | TOL 4 mg vs. MIRA 50 mg          | DM: 0.088 (IC 95%: -0.057, 0.234)   | >0.05   | DM: 0.157 (IC 95%: -0.001, 0.315)<br><b>PUI§</b><br>DM: 0.216 (IC 95%: -0.025, 0.456)     | >0.05   | NR  | NR      | NR  | NR      |
|                        | DARI 15 mg vs. MIRA 50 mg        | DM: 0.132 (IC 95%: -0.270, 0.536)   | >0.05   | DM: 0.067 (IC 95%: -0.260, 0.393)<br><b>PUI§</b><br>DM: 0.149 (IC 95%: -0.215, 0.518)     | >0.05   | NR  | NR      | NR  | NR      |
|                        | DARI 7.5 mg vs. MIRA 50 mg       | DM: 0.294 (IC 95%: -0.200, 0.786)   | >0.05   | DM: 0.068 (IC 95%: -0.411, 0.546)<br><b>PUI§</b><br>DM: 0.151 (IC 95%: -0.358, 0.661)     | >0.05   | NR  | NR      | NR  | NR      |
|                        | Oxibutinina 10 mg vs. MIRA 50 mg | DM: 0.143 (IC 95%: -0.396, 0.684)   | >0.05   | DM: 0.138 (IC 95%: -0.528, 0.807)<br><b>PUI§</b>  | >0.05   | NR  | NR      | NR  | NR      |



| Autor, ano  | Grupos                    | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                                      | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                                      | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|---|---------------------------|--|---------|--|---------|--|---------|---|---------|
|   |                           |  |         | DM: -0.569 (IC 95%: -1.509, 0.369)   |         |  |         |   |         |
|   | Placebo vs. MIRA 50 mg    | DM: 0.493 (IC 95%: -0.368, -0.619)   | <0.05   | DM: 0.696 (IC 95%: 0.553, 0.838)<br><b>PUI§</b><br>DM: 0.778 (IC 95%: 0.555, 1.001)                          | >0.05   | NR   | NR      | NR  | NR      |
|   | SOLI 10 mg vs. MIRA 50 mg | DM: -0.237 (IC 95%: -0.486, 0.011)   | >0.05   | DM: -0.584 (IC 95%: -0.837, -0.332)<br><b>PUI§</b><br>DM: -0.722 (IC 95%: -1.322, -0.125)<br>Favorece a SOLI | <0.05   | NR   | NR      | NR  | NR      |
|   | SOLI 5 mg vs. MIRA 50 mg  | DM: -0.234 (IC 95%: -0.479, 0.011)   | >0.05   | DM: -0.240 (IC 95%: -0.495, 0.014)<br><b>PUI§</b><br>NR  | >0.05   | NR   | NR      | NR  | NR      |
| <b>Salvi et al. 2017; Sebastianelli et al. 2017 (26, 27) (resumo)</b> | MIRA 50mg vs. TOL 4 mg    | DM: -0.09 (IC 95%: -0.35, 0.17); I2: 70% (p:0.009); 5 ECR; n MIRA: 2213; n placebo: 2137 | 0.49    | DM: -0.11 (IC 95%: -0.26, 0.03); I2: 44% (p:0.13); 5 ECR; n MIRA: 2213; n placebo: 2137                      | 0.12    | NR   | NR      | NR  | NR      |
|   | MIRA 100 mg vs. TOL 4 mg  | DM: -0.07 (IC 95%: -0.26, 0.12); I2: 46% (p:0.12); 3 ECR; n MIRA: 1484; n placebo: 1392  | 0.48    | DM: -0.08 (IC 95%: -0.27, 0.11); I2: 0% (p:0.74); 3 ECR; n MIRA: 1484; n placebo: 1392                       | 0.39    | NR   | NR      | NR  | NR      |
|   | MIRA 50mg vs. MIRA 100 mg | DM: 0.15 (IC 95%: -0.02, 0.31); I2: 36% (p:0.21); 5 ECR; n MIRA: 1984; n placebo: 1992   | 0.08    | DM: 0.03 (IC 95%: -0.13, 0.19); I2: 0% (p:0.60); 5 ECR; n MIRA: 1984; n placebo: 1992                        | 0.70    | NR   | NR      | NR  | NR      |
| <b>Ensaio Clínico Randomizados</b>                                    |                           |  |         |  |         |  |         |   |         |





| Autor, ano   | Grupos                | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)   | Valor p            | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)   | Valor p            | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)  | Valor p           | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)               | Valor p            |
|--|-----------------------|---|--------------------|---|--------------------|---|-------------------|---|--------------------|
| <b>Chapple et al. 2015 (28)</b><br>(Análise exploratória de 3 ECR) | MIRA 50mg vs. Placebo | PIU $\leq$ 2<br>Basal, média (EP):<br>MIRA: 2.71 (0.09)<br>Placebo: 2.73 (0.09)<br>$\Delta$ (MIRA) - (Placebo):<br>-0.40 (IC 95%: -0.58, -0.21) | <0.001             | PIU $\leq$ 2<br>Basal, média (EP):<br>MIRA: 11.66 (0.11)<br>Placebo: 11.59 (0.11)<br>$\Delta$ (MIRA) - (Placebo):<br>-0.68 (IC 95%: -0.92, -0.45) | <0.001             | PIU $\leq$ 2<br>Basal, média (EP):<br>MIRA: 6.38 (0.13)<br>Placebo: 6.33 (0.12)<br>$\Delta$ (MIRA) - (Placebo):<br>-0.85 (IC 95%: -1.16, -0.55) | <0.001            |   |                    |
|  |                       | PIU $\geq$ 2<br>Basal, média (EP):<br>MIRA: 4.36 (0.13)<br>Placebo: 4.37 (0.13)<br>$\Delta$ (MIRA) - (Placebo):<br>-0.58 (IC 95%: -0.91, -0.24) | <0.001             | PIU $\geq$ 2<br>Basal, média (EP):<br>MIRA: 12.03 (0.16)<br>Placebo: 11.94 (0.16)<br>$\Delta$ (MIRA) - (Placebo):<br>-0.76 (IC 95%: -1.10, -0.42) | <0.001             | PIU $\geq$ 2<br>Basal, média (EP):<br>MIRA: 7.64 (0.18)<br>Placebo: 7.44 (0.17)<br>$\Delta$ (MIRA) - (Placebo):<br>-1.18 (IC 95%: -1.63, -0.72) | <0.001            | NR  | NR                 |
|  |                       | PIU $\geq$ 4<br>Basal, média (EP):<br>MIRA: 6.54 (0.20)<br>Placebo: 6.78 (0.20)<br>$\Delta$ (MIRA) - (Placebo):<br>-0.85 (IC 95%: -1.52, -0.18) | <0.001             | PIU $\geq$ 4<br>Basal, média (EP):<br>MIRA: 12.66 (0.26)<br>Placebo: 12.64 (0.28)<br>$\Delta$ (MIRA) - (Placebo):<br>-0.74 (IC 95%: -1.30, -0.18) | <0.001             | PIU $\geq$ 4<br>Basal, média (EP):<br>MIRA: 8.83 (0.30)<br>Placebo: 8.96 (0.28)<br>$\Delta$ (MIRA) - (Placebo):<br>-1.53 (IC 95%: -2.29, -0.77) | <0.001            |   |                    |
| <b>Yamaguchi et al. 2015 (34)</b>                                  | MIRA 25 mg            | Basal, média (DP): 2.20 (2.499)<br>DM (DP): -1.29 (1.938)   | <0.001 vs. placebo | Basal, média (DP): 11.17 (2.526)<br>DM (DP): -1.94 (2.158)  | <0.001 vs. placebo | Basal, média (DP): 4.68 (3.209)<br>DM (DP): -2.15 (2.731)   | NS                | Basal, média (DP): 1.97 (2.378)<br>DM (DP): -1.14 (1.809)                     | 0.006 vs. Placebo  |
|  | MIRA 50mg             | Basal, média (DP): 2.00 (2.228)<br>DM (DP): -1.20 (1.455)   | <0.001 vs. Placebo | Basal, média (DP): 11.47 (2.835)<br>DM (DP): -2.12 (2.383)  | <0.001 vs. Placebo | Basal, média (DP): 4.84 (3.255)<br>DM (DP): -2.24 (3.120)   | NS                | Episódios de IUU<br>Basal, média (DP): 1.82 (2.098)<br>DM (DP): -1.09 (1.345) | 0.008 vs. Placebo  |
|  | MIRA 100 mg           | Basal, média (DP): 1.86 (1.666)<br>DM (DP): -1.28 (1.355)   | <0.001 vs. placebo | Basal, média (DP): 11.77 (2.606)<br>DM (DP): -1.97 (1.970)  | <0.001 vs. placebo | Basal, média (DP): 4.53 (3.093)<br>DM (DP): -2.48 (2.605)   | 0.011 vs. Placebo | Basal, média (DP): 1.77 (1.640)<br>DM (DP): -1.24 (1.278)                     | <0.001 vs. Placebo |
|  | Placebo               | Basal, média (DP): 1.68 (1.471)<br>DM (DP): -0.64 (1.360)   | NA                 | Basal, média (DP): 11.20 (2.761)<br>DM (DP): -1.18 (2.155)  | NA                 | Basal, média (DP): 4.57 (3.160)<br>DM (DP): -1.83 (2.965)   | NA                | Basal, média (DP): 1.55 (1.376)<br>DM (DP): -0.68 (1.358)                     | NA                 |
| <b>Kuo et al. 2015 (35)</b>  | MIRA 50mg             | Basal, média (DP): 2.54 (3.00)<br>Fim do estudo: 1.16 (2.51)<br>DM (DP): - 1.37 (3.72)  | NR                 | Basal, média (DP): 11.6 (3.09)<br>Fim do estudo: 9.46 (2.79)<br>DM (DP): - 2.12 (2.91)  | NR                 | Basal, média (DP): 5.53 (3.98)<br>Fim do estudo: 3.56 (3.78)<br>DM (DP): - 1.97 (3.49)  | NR                | Basal, média (DP): 2.16 (2.42)<br>Fim do estudo: 0.43                         | NR                 |



| Autor, ano   | Grupos                | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)   | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)               | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                  | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)   | Valor p |
|--|-----------------------|---|---------|---|---------|---|---------|---|---------|
| Khullar et al. 2015; Khullar et al. 2013 (21, 36)<br>SCORPIO £ | Placebo               | Basal, média (DP): 2.61 (2.18)<br>Fim do estudo: 2.03 (3.24)<br>DM (DP): - 0.58 (2.51)  | NR      | Basal, média (DP): 13.2 (5.29)<br>Fim do estudo: 11.9 (4.70)<br>DM (DP): -1.28 (3.49) | NR      | Basal, média (DP): 5.49 (4.30)<br>Fim do estudo: 4.00 (4.37)<br>DM (DP): -1.49 (4.84) | NR      | (1.09)<br>DM (DP): -1.73 (2.71)<br>Basal, média (DP): 2.67 (2.36)<br>Fim do estudo: 1.65 (2.86)<br>DM (DP): - 1.02 (2.68) | NR      |
|  | MIRA 50mg vs. Placebo | Δ (MIRA) - (Placebo): -0.84   | 0.112   | Δ (MIRA) - (Placebo): -1.42   | 0.004   | Δ (MIRA) - (Placebo): - 0.46  | 0.446   | Δ (MIRA) - (Placebo): -1.15   | 0.083   |
|  | MIRA 100 mg           | PIU\$<br>Basal, média (EP): 2.89 (0.147)<br>Fim do estudo: 1,37 (0.134)<br>DM linha de base e 12 semanas (IC 95%): -1.46 (-1.68, -1.23)<br>DM linha de base e 4 semanas (IC 95%): -1.03 (-1.27, -0.79)  | <0.05   | NAE   | NAE     | NAE   | NAE     | NAE   | NAE     |
|  | MIRA 50 mg            | PIU\$<br>Basal, média (EP): 2.83 (0.165)<br>Fim do estudo: 1.22 (0.133)<br>DM linha de base e 12 semanas (IC 95%): - 1.57 (-1.79, -1.35)<br>DM linha de base e 4 semanas (IC 95%): -1.04 (-1.27, -0.81) | <0.05   | NAE   | NAE     | NAE   | NAE     | NAE   | NAE     |
|  | TOL 4 mg              | PIU\$<br>Basal, média (EP): 2.63 (0.148)<br>Fim do estudo: 1.42 (0.145)<br>DM linha de base e 12 semanas (IC 95%): -1.27(-1.49, -1.05)<br>DM linha de base e 4 semanas (IC 95%): -1.00 (-1.23, -0.77)   | <0.05   | NAE   | NAE     | NAE   | NAE     | NAE   | NAE     |
|  | Placebo               | PIU\$<br>Basal, média (EP): 2.67 (0.140)<br>Fim do estudo: 1.54 (0.145)<br>DM linha de base e 12 semanas  | <0.05   | NAE   | NAE     | NAE   | NAE     | NAE   | NAE     |



| Autor, ano                        | Grupos                  | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)   | Valor p            | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p                       | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                           | Valor p |
|-----------------------------------|-------------------------|---|--------------------|---|-------------------------------|--|---------|---|---------|
|                                   |                         | (IC 95%): -1.17 ( -1.39, -0.95)<br>DM linha de base e 4 semanas<br>(IC 95%): -0.65 ( -0.88, -0.42)  | <0.05              |   |                               |  |         |   |         |
|                                   | MIRA 100 mg vs. Placebo | PIU§<br>Δ (MIRA 100) - (Placebo) linha de base e 12 semanas:<br>-0.29 (IC 95%: -0.61, -0.03)<br>Δ (MIRA 100) - (Placebo) linha de base e 4 semanas:<br>-0.38 (IC 95%: -0.71, -0.05) | 0.010<br><br>0.002 | NAE   | NAE                           | NAE  | NAE     | NAE   | NAE     |
|                                   | MIRA 50 mg vs. Placebo  | PIU§<br>Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 12 semanas:<br>-0.41 (IC 95%: -0.72, -0.09)<br>Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 4 semanas:<br>-0.39 (IC 95%: -0.71, -0.06)   | 0.003<br><br>0.002 | NAE   | NAE                           | NAE  | NAE     | NAE   | NAE     |
| <b>Batista et al. 2015 (43)</b>   | MIRA 50mg               | PIU§<br>Basal, média (DP): 2.1 (2.3)<br>DM: -1.40   | NR                 | Basal, média (DP): 11.6 (3.3)<br>DM (EP): -2.95 (0.09)                  | NR                            | PIU§<br>Basal, média (DP): 7.7 (4.8)<br>DM: -4.61                    | NR      | PIU§<br>Basal, média (DP): 1.9 (2.0)<br>DM: -1.47   | NR      |
| <b>BEYOND</b>                     | SOLI 5 mg               | PIU§<br>Basal, média (DP): 2.1 (2.1)<br>DM: -1.60   | NR                 | Basal, média (DP): 11.4 (2.9)<br>DM (EP): -3.13 (0.09)                  | NR                            | PIU§<br>Basal, média (DP): 7.8 (4.5)<br>DM: -4.84                    | NR      | PIU§<br>Basal, média (DP): 2.0 (1.9)<br>DM: -1.53   | NR      |
|                                   | MIRA 50mg vs. SOLI 5 mg | NR  |                    | Δ (MIRA) - (SOLI):<br>-0.18 (IC 95%: -0.42, 0.06)                       | *Não inferior não demonstrada | NR   |         | NR  |         |
| <b>Herschorn et al. 2013 (37)</b> | MIRA 50 mg              | PIU§<br>Basal, média (EP): 2.51 (0.15)<br>DM linha de base e 12 semanas (EP): -1.38 (0.12)<br>DM linha de base e 4 semanas (EP): -1.13 (0.12)                                       | NR                 | NAE   | NAE                           | NAE  | NAE     | PIU§<br>Basal, média (EP): 2.33 (0.14)<br>DM linha de base e 4 semanas (EP): -1.33 (0.11) | NR      |



| Autor, ano | Grupos                 | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)  | Valor p         | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                            | Valor p |
|------------|------------------------|--|-----------------|---|---------|--|---------|--|---------|
|            | MIRA 25 mg             | PIU\$<br>Basal, média (EP): 2.65 (0.16)<br>DM linha de base e 12 semanas (EP): -1.36 (0.12)<br>DM linha de base e 4 semanas (EP): -0.96 (0.12)                               | NR              | NAE   | NAE     | NAE  | NAE     | PIU\$<br>Basal, média (EP): 2.45 (0.14)<br>DM linha de base e 4 semanas (EP): -1.31 (0.11) | NR      |
|            | Placebo                | PIU\$<br>Basal, média (EP): NR<br>DM (EP): NR  | NR              | NAE   | NAE     | NAE  | NAE     | PIU\$<br>Basal, média (EP): NR<br>DM (EP): NR  | NR      |
|            | MIRA 50 mg vs. Placebo | PIU\$<br>Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 12 semanas: -0.42 (IC 95%: -0.76, -0.08)<br>Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: -0.51 (IC 95%: -0.85, -0.17) | 0.001<br><0.001 | NAE   | NAE     | NAE  | NAE     | PIU\$<br>Δ (MIRA 50) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: -0.39 (IC 95%: -0.69, -0.08)   | 0.002   |
|            | MIRA 25 mg vs. Placebo | PIU\$<br>Δ (MIRA 25) - (Placebo) linha de base e 12 semanas: -0.40 (IC 95%: -0.74, -0.06)<br>Δ (MIRA 25) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: -0.34 (IC 95%: -0.68, -0.01) | 0.005<br>0.039  | NAE   | NAE     | NAE  | NAE     | PIU\$<br>Δ (MIRA 25) - (Placebo) linha de base e 4 semanas: -0.36 (IC 95%: -0.67, -0.05)   | 0.004   |

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PTA: população total analisada; PIU: população com incontinência urinária, PIUU: população com incontinência urinária de urgência; EIU: episódios de incontinência urinária; \* o tempo de seguimento não foi reportado; ▲ ajustado pela severidade de EIU na linha de base; NAE somente foram coletados desfechos que não foram inclusos nas revisões sistemáticas; PIU\$ população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base; EPPCB: Escores da Percepção do paciente da condição da bexiga; KHQ: King's Health Questionnaire, mede qualidade de vida; NA: não se aplica; NR: não reportado; DM: diferença de médias; Δ: diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos.



TABELA 9. DESFECHOS DE EFICÁCIA SECUNDÁRIOS OU RELATADOS PELOS PACIENTES DOS ESTUDOS QUE COMPARARAM MIRABEGRONA VERSUS PLACEBO OU ANTIMUSCARÍNICOS.

| Autor, ano  | Grupos                   | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes  | Valor p   |
|---|--------------------------|---|---------|----------------------------------|---------|---|-----------|
| <b>Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações diretas</b> |                          |   |         |                                  |         |   |           |
| <b>Wu et al. 2014<br/>(24)</b>  | MIRA total vs. Placebo   | NR  | NR      | NR                               | NR      | <b>OAB-q</b><br>DM: -4.49 (IC 95%: -6.27, -2.71); I2: 84% (p< 0.00001); 4 ECR; n MIRA: 3140; n placebo:3208 | < 0.00001 |
|   | MIRA 25mg vs. Placebo    | NR  | NR      | NR                               | NR      | <b>OAB-q</b><br>DM: -1.10 (IC 95%: -2.29, 0.08); I2: 0% (p:0.63); 2 ECR; n MIRA: 573; n placebo: 595        | 0.07      |
|   | MIRA 50 mg vs. Placebo   | NR  | NR      | NR                               | NR      | <b>OAB-q</b><br>DM: -4.64 (IC 95%: -6.05, -3.22); I2: 34% (p:0.21); 4 ECR; n MIRA: 1498; n placebo:1523     | < 0.00001 |
|   | MIRA 100 mg vs. Placebo  | NR  | NR      | NR                               | NR      | <b>OAB-q</b><br>DM: -6.43 (IC 95%: -9.70, -3.15); I2: 83% (p:0.003); 2 ECR; n MIRA: 1069; n placebo:1090    | 0.0001    |
|   | MIRA total vs. TOL 4mg   | NR  | NR      | NR                               | NR      | <b>OAB-q</b><br>DM: -1.09 (IC 95%: -2.51, 0.33); I2: 75% (p:0.001); 3 ECR; n MIRA: 2857; n TOL: 2688        | 0.13      |
|   | MIRA 50 mg vs. TOL 4 mg  | NR  | NR      | NR                               | NR      | <b>OAB-q</b><br>DM: -0.82 (IC 95%: -3.47, 1.83); I2: 84% (p: 0.002); 3 ECR; n MIRA: 1419; n TOL:1344        | 0.54      |
|   | MIRA 100 mg vs. TOL 4 mg | NR  | NR      | NR                               | NR      | <b>OAB-q</b><br>DM: -1.34 (IC 95%: -2.82, 0.13); I2: 43% (p: 0.17); 3 ECR; n MIRA: 1438; n TOL:1344         | 0.07      |



| Autor, ano  | Grupos                   | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais  | Valor p   | Desfechos reportados pelos pacientes   | Valor p   |
|---|--------------------------|---|---------|---|-----------|--|-----------|
| Cui et al. 2013 (25)  | MIRA 50 mg vs. Placebo * | NR  | NR      | <b>Volume médio de esvaziamento por micção</b>  | < 0.00001 | <b>OAB-q</b>   | < 0.00001 |
|   |                          |   |         | DM:12.99 (IC 95%: 9.85, 16.12); I2: 0% (p:0.64); 3 ECR; n MIRA: 1276; n placebo: 1294 |           | DM: -5.34 (IC 95%: -7.11, -3.57); I2: 0% (p:0.41); 2 ECR; n MIRA: 889; n placebo:908 |           |
|   |                          |   |         | <b>Episódios de noctúria em 24h</b>   |           | <b>TS-VAS</b>  |           |
|   |                          |   |         | DM: -0.12 (IC 95%: -0.23, -0.01); I2: 0% (p:0.35); 2 ECR; n MIRA: 804; n placebo: 814 | 0.03      | DM:0.74 (IC 95%: 0.45, 1.05); I2: 0% (p:0.54); 2 ECR; n MIRA: 838; n placebo: 861    | < 0.00001 |
|   |                          |   |         |   |           | <b>Percepção do paciente da condição da bexiga</b>                                   | 0.003     |
|   |                          |   |         |   |           | DM: -0.20 (IC 95%: -0.33, -0.07); I2: 0% (p:1); 2 ECR; n MIRA: 840; n placebo: 866   |           |
| <b>Revisões Sistemáticas com Meta-análises de comparações indiretas</b> |                          |   |         |   |           |  |           |
| Drake et al. 2017 (31)  | MIRA 50 mg vs. Placebo*  | <b>Redução de 100% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas</b>                  | <0.05   | NR  | NR        | NR   | NR        |
|   |                          | OR: 1.43 (IC 95%: 1.21, 1.71)   |         |   |           |  |           |
|   |                          | <b>Redução de ≥ 50% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas</b>                 | <0.05   |   |           |  |           |
|   |                          | OR: 1.64 (IC 95%: 1.27, 2.13)   |         |   |           |  |           |
| Drake et al. 2017 (31)  | MIRA 25 mg vs. Placebo*  | <b>Redução de 100% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas</b>                  | <0.05   | NR  | NR        | NR   | NR        |
|   |                          | OR: 1.32 (IC 95%: 1.03, 1.61)   |         |   |           |  |           |
|   |                          | <b>Redução de ≥ 50% de EIU/dia entre a linha de base e 12 semanas</b>                 | <0.05   |   |           |  |           |
|   |                          | OR: 1.54 (IC 95%: 1.13, 2.01)   |         |   |           |  |           |
| Obloza et al. 2017 (32)   | MIRA 50 mg vs. TOL 4 mg  | NR  | NR      | <b>Volume por micção</b>  | 0.25      | NR   | NR        |
|   |                          |   |         | DM: -2.34 (IC 95%: -6.39, 1.69)   |           |  |           |
|   |                          |   |         | <b>Volume por micção</b>  |           |  |           |
|   |                          |   |         | DM: -11.21 (IC 95%: -17.57, -4.85), favorece MIRA                                     | 0.0005    | NR   | NR        |



| Autor, ano                         | Grupos                   | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas   | Valor p | Desfechos secundários miccionais  | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|------------------------------------|--------------------------|---|---------|---|---------|--------------------------------------|---------|
|                                    | MIRA vs. SOLI 10 mg      | NR  | NR      | <b>Volume por micção</b><br>DM: -18.94 (IC 95%: -25.41, -12.48), favorece MIRA  | 0.0005  | NR                                   | NR      |
|                                    | MIRA 50 mg vs. Placebo   | <b>Redução de A) 100% e B) 50% de EIU/dia</b><br>A) OR: 1.27 (IC 95%: 0.91, 1.80); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 658; n placebo: 659<br>B) OR: 1.66 (IC 95%: 1.00, 2.74); I2: NA; 2 ECR; n MIRA: 550; n placebo: 553 | NS      | <b>Episódios de noctúria</b><br>DM não ajustada: -0.15 (IC 95%: -0.27, -0.03); I2: 0%; 4 ECR; n MIRA: 1123; n placebo: 1126 | <0.05   | NR                                   | NR      |
|                                    | MIRA 25 mg vs. Placebo   | <b>Redução de 100% de episódios de urgência/dia</b><br>OR: 0.95 (IC 95%: 0.33, 2.72); I2: NR; 1 ECR; n MIRA: 166; n placebo: 165  | NS      |   |         |                                      |         |
| <b>Freemantle et al. 2016 (44)</b> | MIRA 25 mg vs. Placebo   | <b>Redução de A) 100% e B) 50% de EIU/dia</b><br>A) OR: 1.26 (IC 95%: 0.84, 1.86); I2: 0%; 3 ECR; n MIRA: 353; n placebo: 368<br>B) OR: 1.87 (IC 95%: 1.03, 3.47); I2: NA; 1 ECR; n MIRA: 254; n placebo: 262 | NS      | <b>Episódios de noctúria</b><br>DM não ajustado: -0.19 (IC 95%: -0.36, -0.02); I2: 0%; 2 ECR; n MIRA: 324; n placebo: 312   | <0.05   | NR                                   | NR      |
|                                    | MIRA 25 mg vs. MIRA 50mg | <b>Redução de 100% de episódios de urgência/dia</b><br>OR: 1.08 (IC 95%: 0.38, 3.03); I2: NR; 1 ECR; n MIRA: 167; n placebo: 165  | NS      |   |         |                                      |         |
|                                    | MIRA 25 mg vs. MIRA 50mg | <b>Redução de A) 100% e B) 50% de EIU/dia</b><br>A) OR: 0.99 (IC 95%: 0.67, 1.46); I2: NA; NR ECR; n total: NR<br>B) OR: 1.13 (IC 95%: 0.62, 2.10); I2: NA; NR ECR; n total: NR                               | NS      | <b>Episódios de noctúria</b><br>DM não ajustado: -0,04 (IC95% -0,21; 0,13)  | NS      | NR                                   | NR      |
|                                    | MIRA 25 mg vs. MIRA 50mg | <b>Redução de 100% de episódios de urgência/dia</b><br>OR: 1.14 (IC 95%: 0.40, 3.23); I2: NA; NR ECR; n total: NR   | NS      |   |         |                                      |         |



| Autor, ano             | Grupos                     | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas  | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|------------------------|----------------------------|--|---------|----------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
| Maman et al. 2014 (33) | TOL 4 mg vs. MIRA 50 mg    | <p>Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia)</p> <p>1) a) 11.7%; b) 0.0%; c) 0.0%</p> <p>2) a) 2.6%; b) 0.0%; c) 0.0%</p> <p>3) a) 18.2%; b) 0.0%; c) 0.0%</p>  | NR      | NR                               | NR      | NR                                   | NR      |
|                        | DARI 15 mg vs. MIRA 50 mg  | <p>Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia)</p> <p>1) a) 25.9%; b) 0.1%; c) 0.0%</p> <p>2) a) 34.4%; b) 0.0%; c) 0.0%</p> <p>3) a) 44.7%; b) 2.3%; c) 0.0%</p> | NR      | NR                               | NR      | NR                                   | NR      |
|                        | DARI 7.5 mg vs. MIRA 50 mg | <p>Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia)</p> <p>1) a) 25.9%; b) 0.1%; c) 0.0%</p> <p>2) a) 39.2%; b) 1.0%; c) 0.0%</p> <p>3) a) 44.7%; b) 2.3%; c) 0.0%</p> | NR      | NR                               | NR      | NR                                   | NR      |
|                        | Placebo vs. MIRA 50 mg     | <p>Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia)</p> <p>1) a) 25.9%; b) 0.1%; c) 0.0%</p> <p>2) a) 34.2%; b) 3.0%; c) 0.0%</p> <p>3) a) 0.0%; b) 0.0%; c) 0.0%</p>  | NR      | NR                               | NR      | NR                                   | NR      |





| Autor, ano                        | Grupos                    | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas   | Valor p | Desfechos secundários miccionais   | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|-----------------------------------|---------------------------|---|---------|--|---------|--------------------------------------|---------|
|                                   | SOLI 10 mg vs. MIRA 50 mg | <p>Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia)</p> <p>1) a) 25.9%; b) 0.1%; c) 0.0%<br/>           2) a) 100.0%; b) 74.2%; c) 0.1%<br/>           3) a) 98.8%; b) 32.7%; c) 0.1%</p> | NR      | NR   | NR      | NR                                   | NR      |
|                                   | SOLI 5 mg vs. MIRA 50 mg  | <p>Probabilidade do tratamento ser melhor do que o MIRA na população em geral 1) EIU; 2) Frequência de micções; 3) Episódio de IUU nas margens de superioridade (a) 0 b) 0.5 c) 1 episódio por dia)</p> <p>1) a) 25.9%; b) 0.1%; c) 0.0%<br/>           2) a) 96.8%; b) 2.3%; c) 0.0%<br/>           3) a) 94.9%; b) 12.0%; c) 0.0%</p>   | NR      | NR   | NR      | NR                                   | NR      |
| <b>Ensaio Clínico Randomizado</b> |                           |   |         |  |         |                                      |         |
|                                   |                           |   |         | <p><b>Volume urinado/micção (ml)</b></p> <p>PIU<sub>5</sub></p> <p>Basal, média (EP):<br/>           MIRA: 158.4 (1.9)<br/>           Placebo: 159.1 (1.9)<br/>           Δ (MIRA) - (Placebo):<br/>           13.3 (IC 95%:9.0, 17.7)</p> |         |                                      |         |
| Chapple et al. 2015 (28)          | MIRA 50mg vs. Placebo     | NR  | NR      | <p>PIU<sub>≥ 2</sub></p> <p>Basal, média (EP):<br/>           MIRA: 153.2 (2.7)<br/>           Placebo: 155.3 (2.7)<br/>           Δ (MIRA) - (Placebo):<br/>           13.6 (IC 95%: 7.6, 19.7)</p>                                       |         |                                      | NR      |
|                                   |                           |   |         | <p>PIU<sub>≥ 4</sub></p> <p>Basal, média (EP):<br/>           MIRA: 147.4 (4.1)<br/>           Placebo: 151.8 (4.2)</p>  |         | <0.001                               |         |



| Autor, ano                 | Grupos      | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais   | Valor p            | Desfechos reportados pelos pacientes   | Valor p  |
|----------------------------|-------------|---|---------|--|--------------------|--|--|
|                            |             |   |         | $\Delta$ (MIRA) - (Placebo):<br>12.1 (IC 95%: 3.0, 21.3)   |                    |  |  |
| Yamaguchi et al. 2015 (34) | MIRA 25 mg  | NR  | NR      | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>Basal, média (DP): 147.746 (50.4554)<br><br>DM (DP): 23.783 (41.6669) | <0.001 vs. Placebo | <b>KHQ- QV; (DM)</b><br>Percepção Geral da Saúde: -3.3<br>Impacto da Incontinência: -16.3<br>Limitações de funções: -12.5<br>Limitações de físicas: -12.6<br>Limitações sociais: -7.8<br>Relações pessoais: -3.5<br>Emoções: -13.9<br>Dormir/Emergia: -11.4<br>Medidas de severidade: -7.9 | <b>vs. placebo</b><br>NT<br><0.025<br>NT<br><0.025<br>NT<br>NT<br>NT<br>NT<br><0.025             |
|                            | MIRA 50mg   | NR  | NR      | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>Basal, média (DP): 151.570 (49.4637)<br>DM (DP): 27.249 (39.5137)     | <0.001 vs. Placebo | <b>KHQ- QV (DM)</b><br>Percepção Geral da Saúde: 0.3<br>Impacto da Incontinência: -13.2<br>Limitações de funções: -11.3<br>Limitações de físicas: -10.8<br>Limitações sociais: -4.7<br>Relações pessoais: -2.6<br>Emoções: -10<br>Dormir/Emergia: -8.4<br>Medidas de severidade: -8.5      | <b>vs. placebo</b><br>NT<br><0.025<br>NR<br><0.025<br>NR<br>NT<br>NR<br>NT<br><0.025             |
|                            | MIRA 100 mg | NR  | NR      | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>Basal, média (DP): 152.697 (46.5259)<br>DM (DP): 31.231 (39.4515)     | <0.001 vs. Placebo | <b>KHQ- QV; (DM)</b><br>Percepção Geral da Saúde: -4.4<br>Impacto da Incontinência: -15.2<br>Limitações de funções: -12.6<br>Limitações de físicas: -10.6<br>Limitações sociais: -7.3<br>Relações pessoais: -3.2<br>Emoções: -13.7<br>Dormir/Emergia: -9.5<br>Medidas de severidade: -10.3 | <b>vs. placebo</b><br>NR<br><0.025<br><0.025<br><0.025<br><0.025<br>NR<br><0.025<br>NR<br><0.025 |



| Autor, ano              | Grupos    | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas | Valor p | Desfechos secundários miccionais  | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes  | Valor p |
|-------------------------|-----------|---|---------|---|---------|---|---------|
| Kuo et al. 2015<br>(35) | Placebo   | NR  | NR      | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>Basal, média (DP): 148.953 (42.9617)<br>DM (DP): 11.184 (36.9308)                | NA      | <b>KHQ- QV; (DM)</b><br>Percepção Geral da Saúde: -2.2<br>Impacto da Incontinência: -7.3<br>Limitações de funções: -6.7<br>Limitações de físicas: -5.7<br>Limitações sociais: -3.2<br>Relações pessoais: -0.8<br>Emoções: -7.4<br>Dormir/Emergia: -6.4<br>Medidas de severidade: -4.7   | NR      |
|                         | MIRA 50mg | NR  | NR      | <b>Volume por micção</b><br>Basal, média (DP): 152 (54.3)<br>Fim do estudo: 173 (69.7)<br>DM (DP): 22.17 (47.8)       | NR      | <b>KHQ- QV; DM (DP)</b><br>Percepção Geral da Saúde: - 6.85 (24.0)<br>Impacto da Incontinência: - 7.31 (28.5)<br>Limitações de funções: - 13.2 (35.5)<br>Limitações de físicas: - 11.2 (32.3)<br>Limitações sociais: -8.75 (29.6)<br>Relações pessoais: -3.59 (28.7)<br>Emoções: - 14.8 (31.6)<br>Dormir/Emergia: - 14.2 (29.4)<br>Medidas de severidade: - 6.67 (16.3)<br>Problemas na bexiga: - 6.89 (16.0) | NR      |
|                         | Placebo   | NR  | NR      | <b>Episódios de noctúria</b><br>Basal, média (DP): 2.32 (1.38)<br>Fim do estudo: 1.82 (1.12)<br>DM (DP): -0.50 (1.14) | NR      | <b>Volume por micção</b><br>Basal, média (DP): 150 (63.4)<br>Fim do estudo: 156 (67.5)<br>DM (DP): 5.54 (32.3)  | NR      |
|                         |           |   |         | <b>Episódios de noctúria</b><br>Basal, média (DP): 2.66 (1.73)<br>Fim do estudo: 2.12 (1.47)<br>DM (DP): -0.55 (1.54) |         | <b>KHQ- QV; DM (DP)</b><br>Percepção Geral da Saúde: 1.17 (22.5)<br>Impacto da Incontinência: -13.5 (30.1)<br>Limitações de funções: -11.2 (32.9)<br>Limitações de físicas: - 5.47 (29.4)<br>Limitações sociais: - 2.86 (27.3)<br>Relações pessoais: 0.85 (25.9)<br>Emoções: -6.08 (24.6)<br>Dormir/Emergia: - 7.29 (25.5)<br>Medidas de severidade: -0.42 (16.2)<br>Problemas na bexiga: -4.95 (15.8)        | NR      |



| Autor, ano               | Grupos                  | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas  | Valor p  | Desfechos secundários miccionais  | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes   | Valor p  |
|--------------------------|-------------------------|--|----------|---|---------|--|--|
|                          |                         |  |          |   |         | <b>KHQ- QV; DM (DP)</b>  |  |
|                          | MIRA 50mg vs. Placebo   | NR   | NR       | <b>Volume por micção</b><br>Δ (MIRA) - (Placebo):<br>16.70 (6.69)                                     | 0.013   | Percepção Geral da Saúde: - 6.18 (3.35)<br>Impacto da Incontinência: 7.73 (4.60)<br>Limitações de funções: - 0.20 (4.73)<br>Limitações de físicas: - 2.60 (4.49)<br>Limitações sociais: -4.70 (3.83)<br>Relações pessoais: -3.49 (4.80)<br>Emoções: - 6.04 (4.22)<br>Dormir/Emergia: - 3.39 (3.83)<br>Medidas de severidade: - 4.66 (2.59)<br>Problemas na bexiga: - 0.48 (2.42) | 0.066<br>0.094<br>0.967<br>0.563<br>0.222<br>0.468<br>0.154<br>0.377<br>0.073<br>0.844 |
|                          |                         |  |          | <b>Episódios de noctúria</b><br>Δ (MIRA) - (Placebo):<br>- 0.13 (0.18)                                | 0.484   |  |  |
|                          | MIRA 50mg               | <b>Normalização da micção</b> (≥8 micções/24 h na linha de base e <8 micções/24 h pos linha de base):<br>43.6%                         | NR       | <b>PIU§</b><br><b>Episódios de noctúria</b><br>Basal, média (DP): 2.3 (1.4)<br>DM: -1.40<br>DM: -0.95 | NR      | <b>Percepção do paciente da condição da bexiga</b><br><b>A) melhora ≥ 1 pontos; B) melhora ≥ 2 pontos</b><br>Respondentes, n (%): A) 651 (71.9); B)419 (46.2)  | NR   |
|                          |                         | <b>Redução de A) 50% e B) 100% de EIU/dia</b><br>A) 85.1%; B) 67.3%  |          |   |         | <b>QVRS total (Melhora ≥ 10 pontos)</b><br>Respondentes, n (%): 612 (67.5)   |  |
|                          |                         |  |          |   |         | <b>OAB-q Symptom Bother (Melhora ≥ 10 pontos)</b><br>Respondentes, n (%): 690 (76.2)   |  |
| Batista et al. 2015 (43) | SOLI 5 mg               | <b>Normalização da micção</b> (≥8 micções/24 h na linha de base e <8 micções/24 h pos linha de base):<br>47.2%                         | NR       | <b>PIU§</b><br><b>Episódios de noctúria</b><br>Basal, média (DP): 2.3 (1.4)<br>DM: -0.94              | NR      | <b>Percepção do paciente da condição da bexiga</b><br><b>A) melhora ≥ 1 pontos; B) melhora ≥ 2 pontos</b><br>Respondentes, n (%): A) 672 (74.9); B) 458 (51.1)   | NR   |
| BEYOND                   |                         | <b>Redução de A) 50% e B) 100% de EIU/dia</b><br>A) 88.1%; B) 68.5%  |          |   |         | <b>QVRS total (Melhora ≥ 10 pontos)</b><br>Respondentes, n (%): 637 (71.0)   |  |
|                          |                         |  |          |   |         | <b>OAB-q Symptom Bother (Melhora ≥ 10 pontos)</b><br>Respondentes, n (%): 728 (81.2)   |  |
|                          | MIRA 50mg vs. SOLI 5 mg | <b>Normalização da micção</b> (≥8 micções/24 h na linha de base e <8 micções/24 h pos linha de base):<br>OR: 1.14 (IC 95%: 0.93, 1.39) | NS       | <b>PIU§</b><br><b>Episódios de noctúria</b><br>NR   | NR      | <b>Percepção do paciente da condição da bexiga</b><br>DM: -0.14 (IC 95%: -0.25, -0.02)   | 0.021  |
|                          |                         | <b>Redução de A) 50% e B) 100% de EIU/dia</b><br>A) OR: 1.25 (IC 95%:0.82, 1.90)<br>B) OR: 1.02 (IC 95%: 0.73, 1.42).                  | NS<br>NS |   |         | <b>QVRS total</b><br>DM: 1.41 (IC 95%: -0.30, 3.12) [0.11]   | 0.11   |
|                          |                         |  |          |   |         | <b>OAB-q Symptom Bother</b><br>DM: -1.87 (IC 95%: -3.68, -0.06)  | 0.043  |
|                          |                         |  |          |   |         | <b>TS-VAS</b>  | 0.003  |



| Autor, ano  | Grupos                  | Probabilidades de redução dos desfechos miccionais entre a linha de base e 12 semanas                        | Valor p | Desfechos secundários miccionais | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes | Valor p |
|---|-------------------------|--|---------|----------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
| DM: 0.42 (IC 95%: 0.14, 0.70)                     |                         |  |         |                                  |         |                                      |         |
| Khullar et al. 2015; Khullar et al. 2013 (21, 36) | MIRA 100 mg vs. Placebo | PIU§<br><b>Pacientes com redução de 50% no número de episódios de IU 24h</b><br>OR: 1.45 (IC 95%: 1.02–2.05) | 0.037   | NAE                              | NAE     | NAE                                  | NAE     |
|   |                         | <b>Pacientes com redução de 100% no número de episódios de IU 24h</b><br>OR: 1.29 (IC 95%: 0.90–1.84)        | 0.17    |                                  |         |                                      |         |
| SCORPIO £   | MIRA 50 mg vs. Placebo  | PIU§<br><b>Pacientes com redução de 50% no número de EIU 24h</b><br>OR: 1.75 (IC 95%: 1.23–2.49)             | 0.002   | NAE                              |         | NAE                                  | NAE     |
|   |                         | <b>Pacientes com redução de 100% no número de EIU 24h</b><br>OR: 1.23 (IC 95%: 0.86–1.76)                    | 0.26    |                                  |         |                                      |         |

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; EIU: episódios de incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; OAB-q: questionário de bexiga hiperativa, do inglês overactive bladder questionnaire; KHQ King's Health Questionnaire; QV: qualidade de vida; TS-VAS: escala visual analógica da satisfação do tratamento, do inglês treatment satisfaction-visual analog scale score; £NA foram coletados desfechos que não foram inclusos em revisões sistemáticas; PIU§: população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base; NA: não se aplica; OR: Odds ratio ou razão de chances; DM: diferença de médias; Δ: diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos; NR: não reportado; NS: não significativo.



TABELA 10. DESFECHOS DE SEGURANÇA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISES DE COMPARAÇÃO DIRETA DO MIRABEGRONA VERSUS PLACEBO OU TOLTERODINA.

| Eventos adversos | Wu et al. 2014 (24)  |         |         | Cui et al. 2013 (25) |          |         | Salvi et al. 2017; Sebastianelli et al. 2017 (26, 27)   |         |         |            |                       |         |  |         |                       |      |      |  |
|------------------|--|---------|---------|----------------------|----------|---------|---|---------|---------|------------|-----------------------|---------|--|---------|-----------------------|------|------|--|
|                  | MIRA   | Placebo | Valor p | MIRA                 | TOL 4 mg | Valor p | MIRA 50 mg  | Placebo | Valor p | MIRA 50 mg | Placebo               | Valor p | MIRA 100 mg  | Placebo | Valor p               |      |      |  |
| EAET             | <b>MIRA Total vs. Placebo:</b><br>OR: 1.04 (IC 95%: 0.93, 1.15); I2: 0% (p: 0.48); 5 ECR; n MIRA: 3308; n placebo: 3331  |         |         | 0.51                 |          |         | <b>MIRA Total vs. TOL:</b><br>OR: 0.90 (IC 95%: 0.80, 1.00); I2: 21% (p: 0.27); 4 ECR; n MIRA: 3023; n placebo: 2848  |         |         | 0.37       |                       |         | <b>MIRA 50mg vs. TOL:</b><br>OR: 0.90 (IC 95%: 0.78, 1.05); I2: 30% (p: 0.24); 3 ECR; n MIRA: 1474; n placebo: 1392      |         |                       | 0.04 |      |  |
|                  | <b>MIRA 25mg vs. Placebo</b><br>OR: 1.12 (IC 95%: 0.88, 1.42); I2: 0% (p: 0.40); 2 ECR; n MIRA: 602; n placebo: 601      |         |         | 0.37                 |          |         | <b>MIRA 50mg vs. TOL:</b><br>OR: 1.10 (IC 95%: 0.93, 1.31); I2: 0% (p: 0.66); 4 ECR; n MIRA: 1753; n placebo: 1758    |         |         | 0.25       |                       |         | <b>MIRA 50 mg vs. Placebo</b><br>OR: 0.94 (IC 95%: 0.83, 1.06); I2: 52% (p: 0.05); 7 ECR; n MIRA: 2353; n placebo: 2347  |         |                       | 0.32 |      |  |
|                  | <b>MIRA 50mg vs. Placebo</b><br>OR: 1.04 (IC 95%: 0.89, 1.21); I2: 6% (p: 0.36); 4 ECR; n MIRA: 1544; n placebo: 1548    |         |         | 0.64                 |          |         | <b>MIRA 100 mg vs. TOL:</b><br>OR: 0.89 (IC 95%: 0.76, 1.03); I2: 36% (p: 0.20); 4 ECR; n MIRA: 1549; n placebo: 1456 |         |         | 0.19       |                       |         | <b>MIRA 100 mg vs. Placebo</b><br>OR: 0.97 (IC 95%: 0.81, 1.16); I2: 43% (p: 0.16); 4 ECR; n MIRA: 1162; n placebo: 1178 |         |                       | 0.75 |      |  |
|                  | <b>MIRA 100 mg vs. Placebo</b><br>OR: 0.99 (IC 95%: 0.83, 1.19); I2: 26% (p: 0.25); 4 ECR; n MIRA: 1162; n placebo: 1182 |         |         | 0.92                 |          |         | 0.12  |         |         | 0.25       |                       |         | 0.32   |         |                       | 0.75 |      |  |
|                  |  |         |         |                      |          |         |   |         |         |            |                       |         |  |         |                       |      |      |  |
| Hipertensão      | NR   |         | NR      | NR                   |          | NR      | OR: 0.91 (IC 95%: 0.68, 1.21); I2: 0% (p: 0.59); 3 ECR; n MIRA: 1380; n placebo: 1385                                 |         | 0.52    |            | OR: 1.02 (IC 95%: NR) |         | 0.90   |         | OR: 1.41 (IC 95%: NR) |      | 0.08 |  |



| Eventos adversos           | Wu et al. 2014 (24) |         |         | Cui et al. 2013 (25) |          |         | Salvi et al. 2017; Sebastianelli et al. 2017 (26, 27)   |         |         |            |                       |         |             |                       |         |         |
|----------------------------|---------------------|---------|---------|----------------------|----------|---------|---|---------|---------|------------|-----------------------|---------|-------------|-----------------------|---------|---------|
|                            | MIRA                | Placebo | Valor p | MIRA                 | TOL 4 mg | Valor p | MIRA 50 mg  | Placebo | Valor p | MIRA 50 mg | Placebo               | Valor p | MIRA 100 mg | Placebo               | Valor p |         |
| EAET-Cardiovasculares      | NR                  |         | NR      | NR                   |          | NR      | <b>Arritmias cardíacas</b><br>OR: 1.67 (IC 95%: 0.95, 2.92); I2: 0% (p: 0.51); 3 ECR; n MIRA: 1379; n placebo: 1384 |         |         | 0.07       | OR: 1,0 (IC 95%: NR)  |         | 1           | OR: 2.18 (IC 95%: NR) |         | 0.06    |
| Retenção urinária          | NR                  |         | NR      | NR                   |          | NR      | OR: 0.25 (IC 95%: 0.05, 1.18); I2: 0% (p: 0.90); 3 ECR; n MIRA: 1379; n placebo: 1384                               |         |         | 0.08       | NR                    |         | NR          | NR                    |         | NR      |
| Boca seca                  | NR                  |         | NR      | NR                   |          | NR      | NR  | NR      | NR      | NR         | OR: 2.49 (IC 95%: NR) |         | <0.00001    | OR: 2.43 (IC 95%: NR) |         | <0.0001 |
| Constipação                | NR                  |         | NR      | NR                   |          | NR      | NR  | NR      | NR      | NR         | NR                    |         | NR          | NR                    |         | NR      |
| Visão turva                | NR                  |         | NR      | NR                   |          | NR      | NR  | NR      | NR      | NR         | NR                    |         | NR          | NR                    |         | NR      |
| Descontinuação devido a EA | NR                  |         | NR      | NR                   |          | NR      | OR: 1.22 (IC 95%: 0.84, 1.76); I2: 28% (p: 0.24); 4 ECR; n MIRA: 1759; n placebo: 1765                              |         |         | 0.29       | OR: 0.97 (IC 95%: NR) |         | 0.80        | OR: 0.89 (IC 95%: NR) |         | 0.63    |

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; ECR: ensaio clínico randomizado; EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; EATE relacionada com a droga: cuja relação com o medicamento de estudo não poderia ser descartada; OR: Odds ratio ou razão de chances; NR: não reportado; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos.



TABELA 11. DESFECHOS DE SEGURANÇA DA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE QUE COMPARAROU MIRABEGRONA VERSUS ANTIMUSCARÍNICOS.

| Eventos adversos | Maman et al. 2014 (33)                         |      |         |  |      |         |  |      |         |                                       |      |         |   |      |         |   |      |         |  |      |         |
|------------------|--|------|---------|--|------|---------|--|------|---------|---------------------------------------|------|---------|---|------|---------|---|------|---------|--|------|---------|
|                  | TOL  | MIRA | Valor p | DARI   | MIRA | Valor p | FESO   | MIRA | Valor p | OXI                                   | MIRA | Valor p | Placebo                                     | MIRA | Valor p | SOLI  | MIRA | Valor p | TRO  | MIRA | Valor p |
| Boca seca        | <b>OXI LP a) 10 mg; b) 15 mg<br/>c) 5 mg</b>   |      |         |  |      |         |  |      |         |                                       |      |         |   |      |         |   |      |         |  |      |         |
|                  |  |      |         |  |      |         |  |      |         | a) OR: 7.049 (IC 95%: 3.888,11.960)   |      |         |   |      |         |   |      |         |  |      |         |
|                  | TOL 4 mg LP<br>OR: 4.257 (IC 95%: 2.738,6.388) |      |         | DARI 15 mg<br>OR: 8.378 (IC 95%: 4.296,14.940) |      |         | FESO 4mg<br>OR: 4.572 (IC 95%: 2.698,7.350)  |      |         | b) OR: 8.159 (IC 95%: 2.828,18.710)   |      |         | Placebo<br>OR: 1.344 (IC 95%: 0.863, 2.004) |      |         | SOLI 10 mg<br>OR: 10.297 (IC 95%: 6.008,16.640) |      |         | TRO 60 mg<br>OR: 10.297 (IC 95%: 2.997,10.790) |      |         |
|                  |  |      |         |  |      |         |  |      |         | c) OR: 4.223 (IC 95%: 1.520,9.511)    |      |         |   |      |         |   |      |         |  |      |         |
| Constipação      | <b>OXI LI a) 10 mg; b) 15 mg<br/>c) 9 mg</b>   |      |         |  |      |         |  |      |         |                                       |      |         |   |      |         |   |      |         |  |      |         |
|                  |  |      |         |  |      |         |  |      |         | a) OR: 14.628 (IC 95%: 6.497,28.050)  |      |         |   |      |         |   |      |         |  |      |         |
|                  | TOL 4 mg LI<br>OR:7.290 (IC 95%: 4.365,11.640) |      |         | DARI 7.5 mg<br>OR: 5.201 (IC 95%: 2.452,9.835) |      |         | FESO 8mg<br>OR: 9.976 (IC 95%: 6.132,15.440) |      |         | b) OR: 40.702 (IC 95%: 15.210,91.590) |      |         | Placebo<br>OR: 0.732 (IC 95%: 0.484,1.066)  |      |         | SOLI 5 mg<br>OR: 4.213 (IC 95%: 2.431,6.897)    |      |         | TRO 30 mg<br>OR: 4.848 (IC 95%: 1.655,11.590)  |      |         |
|                  |  |      |         |  |      |         |  |      |         | c) OR: 11.169 (IC 95%: 5.620,20.210)  |      |         |   |      |         |   |      |         |  |      |         |
| Constipação      | <b>OXI LP a) 10 mg; b) 15 mg<br/>c) 5 mg</b>   |      |         |  |      |         |  |      |         |                                       |      |         |   |      |         |   |      |         |  |      |         |
|                  |  |      |         |  |      |         |  |      |         | a) OR: 1.014 (IC 95%: 0.522,1.782)    |      |         |   |      |         |   |      |         |  |      |         |
|                  | TOL 4 mg LP<br>OR: 1.105 (IC 95%: 2.738,6.388) |      |         | DARI 15 mg<br>OR: 3.151 (IC 95%: 1.671,5.480)  |      |         | FESO 4mg<br>OR: 1.064 (IC 95%: 0.575,1.802)  |      |         | b) OR: 2.160 (IC 95%: 0.268,8.279)    |      |         | Placebo<br>OR: 0.732 (IC 95%: 0.484,1.066)  |      |         | SOLI 10 mg<br>OR: 4.237 (IC 95%: 2.471,6.860)   |      |         | TRO 60 mg<br>OR: 1.694 (IC 95%: 0.881,2.976)   |      |         |
|                  |  |      |         |  |      |         |  |      |         | c) OR: 2.452 (IC 95%: 0.417,8.649)    |      |         |   |      |         |   |      |         |  |      |         |
| Constipação      | <b>OXI LI a) 10 mg; b) 15 mg<br/>c) 9 mg</b>   |      |         |  |      |         |  |      |         |                                       |      |         |   |      |         |   |      |         |  |      |         |
|                  |  |      |         |  |      |         |  |      |         | a) OR: 2.452 (IC 95%: 0.417,8.649)    |      |         |   |      |         |   |      |         |  |      |         |
|                  | TOL 4 mg LI<br>OR:1.020 (IC 95%: 0.587,1.652)  |      |         | DARI 7.5 mg<br>OR: 1.720 (IC 95%: 0.801,3.233) |      |         | FESO 8mg<br>OR: 1.914 (IC 95%: 1.135,3.032)  |      |         | b) OR: 1.549 (IC 95%: 0.403,4.145)    |      |         | Placebo<br>OR: 0.732 (IC 95%: 0.484,1.066)  |      |         | SOLI 5 mg<br>OR: 2.379 (IC 95%: 1.353, 3.911)   |      |         | TRO 30 mg<br>OR: 7.603 (IC 95%: 2.076, 22.660) |      |         |
|                  |  |      |         |  |      |         |  |      |         | c) OR: 0.986 (IC 95%: 0.407,1.992)    |      |         |   |      |         |   |      |         |  |      |         |





| Eventos adversos                               | Maman et al. 2014 (33)                    |       |         |  |      |         |      |   |         |       |      |  |         |                                  |         |       |      |   |     |   |         |       |  |
|--|---|-------|---------|--|------|---------|------|---|---------|-------|------|--|---------|----------------------------------|---------|-------|------|---|-----|---|---------|-------|--|
|  | TOL                                       | MIRA  | Valor p | DARI   | MIRA | Valor p | FESO | MIRA  | Valor p | OXI   | MIRA | Valor p  | Placebo | MIRA                             | Valor p | SOLI  | MIRA | Valor p                                       | TRO | MIRA  | Valor p |       |  |
| Visão turva                                    | OXI LP a) 10 mg; b) 15 mg<br>c) 5 mg      |       |         |  |      |         |      |   |         |       |      |  |         |                                  |         |       |      |   |     |   |         |       |  |
|  | a) OR: 2.603 (IC 95%: 0.204,11.970)       |       |         |  |      |         |      |   |         |       |      |  |         |                                  |         |       |      |   |     |   |         |       |  |
|  | b) OR: 7.162 (IC 95%: 0.020,41.810) >0.05 |       |         |  |      |         |      |   |         |       |      |  |         |                                  |         |       |      |   |     |   |         |       |  |
|  | c) OR: 4.965 (IC 95%: 0.048,28.120) >0.05 |       |         |  |      |         |      |   |         |       |      |  |         |                                  |         |       |      |   |     |   |         |       |  |
| TOL 4 mg LP<br>OR: 1.439 (IC 95%: 0.556,3.103) |   | >0.05 |         | DARI 7.5 mg<br>OR: 1.323 (IC 95%: 0.227,4.356) |      | >0.05   |      | FESO 4mg<br>OR: 0.797 (IC 95%: 0.041,3.719) |         | >0.05 |      | OXI LI a) 10 mg; b) 15 mg<br>c) 9 mg   |         | OR: 5.269 (IC 95%: 0.912,18.360) |         | >0.05 |      | SOLI 10 mg<br>OR: 0.791 (IC 95%: 0.303,1.712) |     | TRO 60 mg<br>OR: 0.750 (IC 95%: 0.235,1.818)  |         | >0.05 |  |
| TOL 4 mg LI<br>OR: 1.145 (IC 95%: 0.383,2.696) |   | >0.05 |         |  |      |         |      | FESO 8mg<br>OR: 0.729 (IC 95%: 0.037,3.399) |         | >0.05 |      | a) NR<br>b) OR: 2.466 (IC 95%: 0.072,14.020)<br>c) OR: 0.415 (IC 95%: 0.0002, 2.614) |         |                                  |         |       |      | SOLI 5 mg<br>OR: 1.935 (IC 95%: 0.667,4.478)  |     | TRO 30 mg<br>OR: 2.418 (IC 95%: 0.145,11.790) |         | >0.05 |  |

MIRA: mirabegrona 50 mg. DARI: Darifenacina; FESO: fesoterodina.; TRO: Trosipium; OXI: Oxibutinina; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; OR: Odds ratio ou razão de chances; DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos; NA: não se aplica; NR: não reportado; NS: não significativo.

TABELA 12. DESFECHOS DE SEGURANÇA DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS QUE COMPARARAM MIRABEGRONA VERSUS PLACEBO OU TOLTERODINA.

| Eventos adversos n (%) | Yamaguchi et al. 2015 (34) |            |             |            |   | Kuo et al. 2015 (35) |           |           |         | Batista et al. 2015 (43) |            |         |
|------------------------|----------------------------|------------|-------------|------------|---|----------------------|-----------|-----------|---------|--------------------------|------------|---------|
|                        | MIRA 25 mg                 | MIRA 50 mg | MIRA 100 mg | Placebo    | Valor p   | MIRA 50 mg           | TOL 4 mg  | Placebo   | Valor p | MIRA 50mg                | SOLI 5mg   | Valor p |
| EAET                   | 169 (80.5)                 | 171 (82.2) | 175 (84.1)  | 157 (74.1) | Dose-resposta: 0.009; MIRA 50 vs. Placebo: 0.046; MIRA 100 vs. Placebo: 0.012 | 36 (42.4)            | 40 (49.4) | 33 (42.9) | NS      | 274 (29.3)               | 282 (30.2) | NR      |
| EAET Sérios            | 3 (1.4)                    | 1 (0.5)    | 1 (0.5)     | 4 (1.9)    | NR  | 0                    | 5 (6,2)   | 1 (1.3)   | NR      | 14 (1.5)                 | 13 (1.4)   | NR      |



| Eventos adversos<br>n (%)                           | Yamaguchi et al. 2015 (34)             |  |  |  |                                      | Kuo et al. 2015 (35) |           |           |         | Batista et al. 2015 (43)                     |  |         |
|---|--|--|--|--|--------------------------------------|----------------------|-----------|-----------|---------|--|--|---------|
|   | MIRA 25 mg                             | MIRA 50 mg                                   | MIRA 100 mg                            | Placebo                                | Valor p                              | MIRA 50 mg           | TOL 4 mg  | Placebo   | Valor p | MIRA 50mg                                    | SOLI 5mg                                     | Valor p |
| EAET relacionados às drogas                         | 49 (23.3)                              | 51 (24.5)                                    | 54 (26.0)                              | 40 (18.9)                              | Dose-resposta: 0.084; NS vs. Placebo | 20 (23.5)            | 24 (29.6) | 19 (24.7) | NR      | 104 (11.1)                                   | 135 (14.5)                                   | NR      |
| EAET sérios relacionados às drogas                  | 1                                      | 0  | 1                                      | 1                                      | NR                                   | 0                    | 0         | 0         | NR      | 4 (0.4)                                      | 4 (0.4)                                      | NR      |
| Hipertensão   | 2 (1)                                  | 1 (0.5)                                      | 1 (0.5)                                | 0                                      | NR                                   | 2 (2.4)              | 1 (1.2)   | 0         | NR      | 10 (1.1)                                     | 14 (1.5)                                     | NR      |
| EAET-Cardiovasculares                               | Taquicardia: 0<br>Palpitações: 1 (0.5) | Taquicardia: 1 (0.5)<br>Palpitações: 4 (1.9) | Taquicardia: 0<br>Palpitações: 1 (0.5) | Taquicardia: 0<br>Palpitações: 1 (0.5) | NR                                   | n:6                  | n:9       | n:10      | NR      | Taquicardia: 1 (0.1)<br>Palpitações: 1 (0.5) | Taquicardia: 2 (0.2)<br>Palpitações: 1 (0.5) | NR      |
| Retenção urinária                                   | NR                                     | NR   | NR                                     | NR                                     | NR                                   | 0                    | 0         | 0         | NR      | 22 (2.4)                                     | 24 (2.6)                                     | NR      |
| Boca seca   | 2 (1.0)                                | 3 (1.4)                                      | 2 (1.0)                                | 1 (0.5)                                | NR                                   | 6 (7.1%)             | 7 (8.6%)  | 3 (3,9)   | NR      | 1 (0.1)                                      | 1 (0.1)                                      | NR      |
| Constipação   | 1 (0.5)                                | 5 (2.4)                                      | 6 (2.9)                                | 3 (1.4)                                | NR                                   | NR                   | NR        | NR        | NR      | Dispepsia: 5 (0.5)                           | Dispepsia: 5 (0.5)                           | NR      |
| Visão turva   | 0                                      | 0  | 0                                      | 0                                      | NR                                   | NR                   | NR        | NR        | NR      | 29 (3.1)                                     | 54 (5.8)                                     | NR      |
| Descontinuação devido a EAET                        | 5 (2.4)                                | 7 (3.4)                                      | 8 (3.8)                                | 4 (1.9)                                | NR                                   | 2 (2.4%)             | 1 (1.2%)  | 1 (1.3%)  | NR      | 13 (1.4)                                     | 17 (1.8)                                     | NR      |
| Descontinuação devido a EAET relacionados às drogas | 1 (0.5)                                | 5 (2.4)                                      | 6 (2.9)                                | 2 (0.9)                                | NR                                   | 1 (1.2%)             | 0         | 1 (1.3%)  | NR      | 9 (1.0)                                      | 14 (1.5)                                     | NR      |



| Eventos adversos<br>n (%) | Yamaguchi et al. 2015 (34) |            |             |         |         | Kuo et al. 2015 (35) |          |         |         | Batista et al. 2015 (43) |          |         |
|---------------------------|----------------------------|------------|-------------|---------|---------|----------------------|----------|---------|---------|--------------------------|----------|---------|
|                           | MIRA 25 mg                 | MIRA 50 mg | MIRA 100 mg | Placebo | Valor p | MIRA 50 mg           | TOL 4 mg | Placebo | Valor p | MIRA 50mg                | SOLI 5mg | Valor p |
| Morte devido ao<br>EA     | 0                          | 0          | 0           | 0       | NA      | 0                    | 0        | 1 (1.3) | NA      | 0                        | 0        | NA      |

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; ECR: ensaio clínico randomizado; EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; EATE relacionada com a droga: cuja relação com o medicamento de estudo não poderia ser descartada; EA: eventos adversos; NA: não se aplica; NR: não reportado.

**TABELA 13. DESFECHOS DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS QUE REALIZARAM ANÁLISES EXPLORATÓRIAS DO MIRABEGRONA VERSUS PLACEBO, SOLIFENACINA OU TOLTERODINA ESTRATIFICADAS POR SEXO.**

| Autor, ano  | Grupos   | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)   | Valor p  | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                       | Valor p   | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                          | Valor p        |
|---|--|---|--|---|---|---|----------------|
| Tubaro et al. 2017 (29)<br><br>(Homens: análise combinada de ECR) | MIRA 50 mg vs. Placebo (3 ECR)   | <b>PIU§</b><br>Basal, média (DP)<br>MIRA 50 mg basal: 2.2 (2.45)<br>Placebo basal: 2.1 (2.77)     |  | Basal, média (DP)<br>MIRA 50 mg: 12.0 (3.4)<br>Placebo: 11.7 (3.4)                            |   | Basal, média (DP)<br>MIRA 50 mg basal: 5.45 (3.9)<br>Placebo basal: 5.02 (3.2)                |                |
|   |  | <b>DM basal e 12 semanas</b><br>MIRA: -1.48 (-1.78, -1.18)<br>Placebo: -1.41 (-1.72, -1.10)       | <0.05<br><0.05   | DM (IC 95%) basal e 12 semanas<br>MIRA: -1.29 (-1.55, -1.04)<br>Placebo: -0.92 (-1.18, -0.66) | <0.05<br><0.05  | DM (IC 95%) basal e 12 semanas<br>MIRA: -1.60 (-1.93, -1.27)<br>Placebo: -1.88 (-2.23, -1.54) | <0.05<br><0.05 |
|   |  | <b>Δ (MIRA) - (Placebo):</b><br>-0.07 (IC 95%: -0.50, 0.36)                                       | NS   | <b>Δ (MIRA) - (Placebo):</b><br>-0.37 (IC 95%: -0.74, -0.01)                                  | <0.05   | <b>Δ (MIRA) - (Placebo):</b><br>0.28 (IC 95%: -0.19, 0.76)                                    | NS             |
|   | SOLI 5 mg vs. MIRA 50 mg   | <b>PIU§</b><br>Basal, média (DP)<br>MIRA 50 mg basal: 2.13 (1.85)<br>SOLI 5 mg basal: 2.31 (2.16) |  | Basal, média (DP):<br>MIRA 50 mg basal: 11.8 (3.1)<br>SOLI 5 mg basal: 11.6 (2.4)             |   | Basal, média (DP):<br>MIRA 50 mg basal: 7.6 (4.9)<br>SOLI 5 mg basal: 7.3 (4.4)               |                |
|   | DM (IC 95%) basal e 12 semanas<br>MIRA: -2.02 (-2.27, -1.77)<br>SOLI: -1.74 (-1.99, -1.49) | <0.05<br><0.05  | DM (IC 95%) basal e 12 semanas<br>MIRA: -2.97 (-3.32, -2.63)<br>SOLI: -3.10 (-3.45, -2.76) | <0.05<br><0.05  | DM basal e 12 semanas<br>MIRA: -4.43 (-4.88, -3.98)<br>SOLI: -4.67 (-5.12, -4.22) | <0.05<br><0.05  |                |
|   | <b>Δ (SOLI) - (MIRA):</b><br>+0.28 (-0.08, 0.64)   | NS  | <b>Δ (SOLI) - (MIRA):</b><br>-0.13 (IC 95%: -0.62, 0.36)                                   | NS  | <b>Δ (SOLI) - (MIRA):</b><br>-0.24 (IC 95%: -0.88, 0.40)                          | NS  |                |



| Autor, ano  | Grupos                  | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                                    | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)                   | Valor p |
|---|-------------------------|--|---------|---|---------|--|---------|
| Sand et al. 2013 (30)<br><br>(Mulheres: análise combinada de ECR/ resumo) | MIRA 50 mg              | <b>PIU<sub>5</sub></b><br>Basal (EP): 2.83 (0.10)<br>DM (IC 95%): -1.50 (-1.65, -1.35) | <0.05   | Basal (EP): 11.60 (0.12)<br>DM (IC 95%): -1.93 (-2.09, -1.77)           | <0.05   | <b>PIU<sub>5</sub></b><br>Basal (EP): 2.46 (0.09)<br>DM (IC 95%): -1.35 (-1.49, -1.22) | <0.05   |
|   | MIRA 100 mg             | <b>PIU<sub>5</sub></b><br>Basal (EP): 2.94 (0.12)<br>DM (IC 95%): -1.50 (-1.68, -1.32) | <0.05   | Basal (EP): 11.56 (0.10)<br>DM (IC 95%): -1.79 (-1.99, -1.59)           | <0.05   | <b>PIU<sub>5</sub></b><br>Basal (EP): 2.64 (0.11)<br>DM (IC 95%): -1.34 (-1.50, -1.18) | <0.05   |
|   | Placebo                 | <b>PIU<sub>5</sub></b><br>Basal (EP): 2.86 (0.10)<br>DM (IC 95%): -1.03 (-1.17, -0.89) | <0.05   | Basal (EP): 11.54 (0.10)<br>DM (IC 95%): -1.31 (-1.47, -1.15)           | <0.05   | <b>PIU<sub>5</sub></b><br>Basal (EP): 2.49 (0.09)<br>DM (IC 95%): -0.89 (-1.02, -0.76) | <0.05   |
|   | MIRA 50 mg vs. Placebo  | <b>PIU<sub>5</sub>Δ</b><br>(MIRA 50) - (Placebo):<br>-0.47 (IC 95%: -0.67, -0.26)      | <0.05   | (MIRA 50) - (Placebo):<br>-0.62 (IC 95%: -0.85, -0.39)                  | <0.05   | <b>PIU<sub>5</sub>Δ</b><br>(MIRA 50) - (Placebo):<br>-0.46 (IC 95%: -0.65, -0.28)      | <0.05   |
|   | MIRA 100 mg vs. Placebo | <b>PIU<sub>5</sub></b><br>Δ (MIRA 100) - (Placebo):<br>-0.47 (IC 95%: -0.70, -0.23)    | <0.05   | Δ (MIRA 100) - (Placebo):<br>-0.48 (IC 95%: -0.74, -0.22)               | <0.05   | <b>PIU<sub>5</sub></b><br>Δ (MIRA 100) - (Placebo):<br>-0.45 (IC 95%: -0.67, -0.24)    | <0.05   |

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; EIU: episódios de incontinência urinária; PIU<sub>5</sub>: população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base; NA: não se aplica; NR: não reportado; DM: diferença de médias; Δ: diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos; NS: não significativo; NT: não testado.

TABELA 14. DESFECHOS DE SEGURANÇA DOS ESTUDOS QUE REALIZARAM ANÁLISES EXPLORATÓRIAS DO MIRABEGRONA VERSUS PLACEBO, SOLIFENACINA OU TOLTERODINA ESTRATIFICADAS POR SEXO.

| Eventos adversos<br>n (%) | Tubaro et al. 2017 (29)<br>(Homens: análise combinada de ECR) |                               |                               |                               |                           |                           |         | Sand et al. 2013 (30)<br>(Mulheres: análise combinada de ECR/ resumo) |            |            |         |
|---------------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|---|------------|------------|---------|
|                           | MIRA 50 mg*   | Placebo                       | MIRA 50mg                     | TOL 4 mg                      | MIRA 50mg                 | SOLI 5mg                  | Valor p | MIRA 100 mg   | MIRA 50 mg | Placebo    | Valor p |
| EAET                      | n/N (%):<br>181/393<br>(46.1)                                 | n/N (%):<br>171/378<br>(45.2) | n/N (%):<br>126/210<br>(60.0) | n/N (%):<br>132/212<br>(62.3) | n/N (%): 55/224<br>(24.5) | n/N (%): 59/225<br>(26.2) | NR      | 303 (44.9)  | 466 (47.5) | 487 (48.6) | NR      |
| EAET Sérios               | NR  | NR                            | NR                            | NR                            | NR                        | NR                        | NR      | 19 (2.8)  | 17 (1.7)   | 19 (1.9)   | NR      |
| Hipertensão               | 43 (10.9)   | 35 (9.3)                      | 26 (12.4)                     | 25 (11.8)                     | 4 (0.4)                   | 4 (0.4)                   | NR      | 34 (5.0)  | 60 (6.1)   | 70 (7.0)   | NR      |



| Eventos adversos<br>n (%)    | Tubaro et al. 2017 (29)<br>(Homens: análise combinada de ECR) |                    |                    |                    |                    |                    |         | Sand et al. 2013 (30)<br>(Mulheres: análise combinada de ECR/ resumo) |            |          |         |
|------------------------------|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|---|------------|----------|---------|
|                              | MIRA 50 mg*   | Placebo            | MIRA 50mg          | TOL 4 mg           | MIRA 50mg          | SOLI 5mg           | Valor p | MIRA 100 mg   | MIRA 50 mg | Placebo  | Valor p |
| Infecção do trato urinário   | NR  | NR                 | 4 (1.9)            | 5 (2.4)            | NR                 | NR                 | NR      | 18 (2.7)  | 37 (3.8)   | 22 (2.2) | NR      |
| Retenção urinária            | 1 (0.3)   | 1 (0.3)            | 0                  | 3 (1.4)            | 1 (0.1)            | 0                  | NR      | NR  | NR         | NR       | NR      |
| Desordens gastrointestinais  | Dispepsia: 2 (0.5)  | Dispepsia: 4 (1.1) | Dispepsia: 1 (0.5) | Dispepsia: 4 (1.9) | Dispepsia: 1 (0.1) | Dispepsia: 1 (0.1) | NR      | NR  | NR         | NR       | NR      |
| Boca seca                    | 6 (1.5)   | 9 (2.4)            | 7 (3.3)            | 17 (8.0)           | 8 (3.5)            | 15 (6.7)           | NR      | NR  | NR         | NR       | NR      |
| Constipação                  | 8 (2.0)   | 6 (1.6)            | 6 (2.9)            | 4 (1.9)            | 4 (1.8)            | 6 (2.7)            | NR      | NR  | NR         | NR       | NR      |
| Visão turva                  | 1 (0.3)   | 0                  | 3 (1.4)            | 1 (0.5)            | 2 (0.2)            | 0                  | NR      | NR  | NR         | NR       | NR      |
| Dor de cabeça                | 10 (2.5)  | 5 (1.3)            | 5 (2.4)            | 7 (3.3)            | 7 (3.1)            | 3 (1.3)            | NR      | 17 (2.5)  | 34 (3.5)   | 37 (3.7) | NR      |
| Descontinuação devido a EAET | NR  | NR                 | NR                 | NR                 | NR                 | NR                 | NR      | 25 (3.7)  | 36 (3.7)   | 31 (3.1) | NR      |

\*Valores referentes à estudos diferentes incluídos na análise combinada; MIRA: Mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; n/N (%): número de eventos/ número da população total analisada (porcentagem); EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; NR: não reportado

**TABELA 15. DESFECHO DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS QUE COMPARARAM MIRABEGRONA E SOLIFENACINA MONOTERAPIA OU EM COMBINAÇÃO VERSUS PLACEBO, MIRABEGRONA OU SOLIFENACINA.**

| Autor, ano   | Grupos     | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|--|------------|---|---------|---|---------|--|---------|---|---------|
| Herschorn et al. 2017;<br>Robinson et al. 2017 (38, 39)<br>SYNERGY Study | MIRA 50 mg | DM basal e 18 semanas: -1.76                        | NR      | DM basal e 18 semanas: -2.03  | NR      | NR   | NR      | NR  | NR      |
|  | MIRA 25mg  | DM basal e 18 semanas: -1.70                        | NR      | DM basal e 18 semanas: -2.00  | NR      | NR   | NR      | NR  | NR      |
|  | SOLI 5 mg  | DM basal e 18 semanas: -1.79                        | NR      | DM basal e 18 semanas: -2.20  | NR      | NR   | NR      | NR  | NR      |



| Autor, ano | Grupos                               | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)   | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)   | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|------------|--------------------------------------|---|---------|---|---------|--|---------|---|---------|
|            | Placebo                              | DM basal e 18 semanas: -1.34  | NR      | DM basal e 18 semanas: -1.64  | NR      | NR   | NR      | NR  | NR      |
|            | SOLI 5 mg + MIRA 25mg                | DM basal e 18 semanas: -2.04  | NR      | DM basal e 18 semanas: -2.49  | NR      | NR   | NR      | NR  | NR      |
|            | SOLI 5 mg + MIRA 50mg                | DM basal e 18 semanas: -1.98  | NR      | DM basal e 18 semanas: -2.59  | NR      | NR   | NR      | NR  | NR      |
|            | SOLI 5 mg + MIRA 25mg vs. MIRA 25 mg | <p><math>\Delta</math> (SOLI 5 mg + MIRA 25mg) - (MIRA 25 mg):<br/>-0.34 (IC 95%: -0.58, -0.10)</p> <p><b>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH</b></p> <p>Sim: <math>\Delta</math> -0.33 (IC 95%: -0.68, 0.02)<br/>Não: <math>\Delta</math> -0.35 (IC 95%: -0.68, -0.02)</p> | 0.001   | <p><math>\Delta</math> (SOLI 5 mg + MIRA 25mg) - (MIRA 25 mg):<br/>-0.48 (IC 95%: -0.76, -0.21)</p> <p><b>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH</b></p> <p>Sim: <math>\Delta</math> -0.75 (IC 95%: -1.15, -0.34)<br/>Não: <math>\Delta</math> -0.25 (IC 95%: -0.63, 0.13)</p> | 0.001   | NR   | NR      | NR  | NR      |
|            | SOLI 5 mg + MIRA 25mg vs. SOLI 5 mg  | <p><math>\Delta</math> (SOLI 5 mg + MIRA 25mg) - (SOLI 5 mg):<br/>-0.25 (IC 95%: -0.49, -0.01)</p> <p><b>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH</b></p> <p>Sim: <math>\Delta</math> -0.54 (IC 95%: -0.89, -0.19)<br/>Não: <math>\Delta</math> 0.01 (IC 95%: -0.32, 0.34)</p>   | 0.072   | <p><math>\Delta</math> (SOLI 5 mg + MIRA 25mg) - (SOLI 5 mg):<br/>-0.29 (IC 95%: -0.57, -0.01)</p> <p><b>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH</b></p> <p>Sim: <math>\Delta</math> -0.40 (IC 95%: -0.81, 0.00)<br/>Não: <math>\Delta</math> -0.19 (IC 95%: -0.57, 0.19)</p>   | 0.040   | NR   | NR      | NR  | NR      |



| Autor, ano                        | Grupos  | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)  | Valor p   | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)  | Valor p | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p |
|-----------------------------------|---|--|---|--|---------|--|---------|---|---------|
|                                   | SOLI 5 mg + MIRA 50mg vs. MIRA 50 mg                  | Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50mg) - (MIRA 50mg)<br>-0.23 (IC 95%: -0.47, 0.01)   | 0.052   | Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50mg) - (MIRA 50mg)<br>-0.56 (IC 95%: -0.84, -0.28)  | <0.001  | NR   | NR      | NR  | NR      |
|                                   |   | <b>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH</b><br>Sim: Δ-0.37 (IC 95%: -0.72, -0.01)<br>Não: Δ -0.11 (IC 95%: -0.44, 0.22) |   | <b>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH</b><br>Sim: Δ-0.83 (IC 95%: -1.24, -0.42)<br>Não: Δ -0.32 (IC 95%: -0.70, 0.06) |         |  |         |   |         |
|                                   | SOLI 5 mg + MIRA 50mg vs. SOLI 5 mg                   | Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50mg) - (SOLI 5 mg)<br>-0.20 (IC 95%: -0.44, 0.04)   | 0.033   | Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50mg) - (SOLI 5 mg)<br>-0.39 (IC 95%: -0.67, -0.11)  | 0.006   | NR   | NR      | NR  | NR      |
|                                   |   | <b>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH</b><br>Sim: Δ-0.39 (IC 95%: -0.74, -0.04)<br>Não: Δ -0.01 (IC 95%: -0.34, 0.32) |   | <b>Pacientes haviam utilizado previamente medicamentos para BH</b><br>Sim: Δ-0.57 (IC 95%: -0.97, -0.17)<br>Não: Δ -0.24 (IC 95%: -0.62, 0.14) |         |  |         |   |         |
| Gratzke et al. 2017 (resumo) (40) | SOLI 5 mg +MIRA 25 MG vs. Placebo                     | Δ (SOLI 5 mg + MIRA 25 mg) - (Placebo):<br>-0.70   | <0.05   | Δ (SOLI 5 mg + MIRA 25 mg) - (Placebo):<br>- 0.85  | <0.05   | NR   | NR      | NR  | NR      |
|                                   | SOLI 5 mg +MIRA 50 MG vs. Placebo                     | Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50 mg) - (Placebo):<br>- 0.65  | <0.05   | Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50 mg) - (Placebo):<br>- 0.95  | <0.05   | NR   | NR      | NR  | NR      |
|                                   | MIRA 25 mg vs. Placebo                                | NR   | <0.05   | Δ (MIRA 25 mg) - (Placebo):<br>- 0.36  | <0.05   | NR   | NR      | NR  | NR      |
|                                   | MIRA 50mg vs. Placebo                                 | NR   | NR  | Δ (MIRA 50 mg) - (Placebo):<br>- 0.39  | <0.05   | NR   | NR      | NR  | NR      |
|                                   | MIRA 50 mg  | DM (IC 95%) basal e 12 meses:<br>-1.58 (-1.79, -1.37)  | <0.05   | DM (IC 95%) basal e 12 meses:<br>-2.10 (-2.36, -1.85)  | <0.05   | NR   | NR      | NR  | NR      |
| SOLI 5 mg                         | DM (IC 95%) basal e 12 meses:<br>-1.90 (-2.12, -1.69) | <0.05  | DM (IC 95%) basal e 12 meses:<br>-2.16 (-2.42, -1.91) | <0.05  | NR      | NR   | NR      | NR  |         |



| Autor, ano  | Grupos                                | EIU em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas)        | Valor p | Número médio de micções em 24 h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p                       | Episódios de urgência em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas) | Valor p | Episódios de IUU em 24h (DM entre a linha de base e 12 semanas)   | Valor p |
|---|---------------------------------------|--|---------|---|-------------------------------|--|---------|---|---------|
| Drake et al. 2016; MacDiarmid et al. 2016 (41, 42) BESIDE | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg                | DM (IC 95%) basal e 12 meses: -2.03 (-2.14, -1.93)         | <0.05   | DM (IC 95%) basal e 12 meses: -2.58 (-2.71, -2.46)                      | <0.05                         | NR   | NR      | NR  | NR      |
|   | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg vs. MIRA 50 mg | Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): -0.45 (IC 95%: -0.69, -0.21)      | <0.001  | Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA): -0.48 (IC 95%: -0.77, -0.20)                   | <0.001                        | NR   | NR      | NR  | NR      |
|   | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg vs. SOLI 5 mg  | Δ (MIRA +SOLI) - (SOLI): -0.13 (IC 95%: -0.37, 0.11)       | 0.002   | Δ (MIRA +SOLI) - (SOLI): -0.42 (IC 95%: -0.71, -0.13)                   | 0.004                         | NR   | NR      | NR  | NR      |
|   | SOLI +MIRA                            | Basal, média (EP): 3.24 (0.11)<br>DM: -1.80                | NR      | Basal, média (EP): 9.13 (0.10)<br>DM: -1.59                             | NR                            | DM (EP): -2.95 (0.10)  | NR      | DM (EP): -1.82 (0.07)   | NR      |
|   | SOLI 5 mg                             | Basal, média (EP): 3.15 (0.10)<br>DM: -1.53                | NR      | Basal, média (EP): 8.90 (0.10)<br>DM: -1.14                             | NR                            | DM (EP): -2.41 (0.10)  | NR      | DM (EP): -1.54 (0.07)   | NR      |
|   | SOLI 10 mg                            | Basal, média (EP): 3.31 (0.12)<br>DM: -1.67                | NR      | Basal, média (EP): 8.97 (0.10)<br>DM: -1.12                             | NR                            | DM (EP): -2.54 (0.11)  | NR      | DM (EP): -1.63 (0.07)   | NR      |
|   | SOLI +MIRA vs. SOLI 5 mg              | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0.26 (IC 95%: -0.47, -0.05) | 0.001   | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0.45 (IC 95%: -0.67, -0.22)              | <0.001                        | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0.54 (0.15) (IC 95%: -0.83, -0.25)    | <0.001  | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0.27 (0.10) (IC 95%: -0.47, -0.07) | 0.003   |
|   | SOLI +MIRA vs. SOLI 10 mg             | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -0.13 (IC 95%: -0.34, 0.08) | 0.008   | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -0.47 (IC 95%: -0.70, -0.25)             | <0.001                        | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0.40 (0.15) (IC 95%: -0.69, -0.11)    | 0.007   | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -0.19 (0.10) (IC 95%: -0.39, 0.01) | 0.014   |
|   | SOLI 5 mg                             | PIUŞ<br>Basal, média (DP): 2.1 (2.1)<br>DM: -1.60          | NR      | Basal, média (DP): 11.4 (2.9)<br>DM (EP): -3.13 (0.09)                  | NR                            | PIUŞ<br>Basal, média (DP): 7.8 (4.5)<br>DM: -4.84                    | NR      | PIUŞ<br>Basal, média (DP): 2.0 (1.9)<br>DM: -1.53                 | NR      |
|   | MIRA 50mg vs. SOLI 5 mg               | NR   |         | Δ (MIRA) - (SOLI): -0.18 (IC 95%: -0.42, 0.06)                          | *Não inferior não demonstrada | NR   | NR      | NR  |         |

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; \*A não-inferioridade do MIRA não foi demonstrada uma vez que o limite inferior não foi > -0.20; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; IUU: incontinência urinária de urgência; PIUŞ: população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base; OR: Odds ratio ou razão de chances; DM: diferença de médias; Δ: diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos;





TABELA 16. DESFECHOS DE EFICÁCIA SECUNDÁRIOS OU RELATADOS PELOS PACIENTES DOS ESTUDOS QUE COMPARARAM MIRABEGRONA E SOLIFENACINA MONOTERAPIA OU EM COMBINAÇÃO VERSUS SOLIFENACINA.

| Autor, ano   | Grupos                   | Probabilidades de redução de desfechos miccionais | Valor p | Desfechos secundários miccionais                                  | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes                                   | Valor p   |
|--|--------------------------|---|---------|---|---------|--|---|
| Herschorn et al. 2017;<br>Robinson et al. 2017<br>(38, 39)<br>SYNERGY<br>Study | MIRA 50 mg               | NA  | NA      | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>DM basal e 18 semanas: 21.99 |         | <b>OAB-q Symptom Bother</b><br>DM linha de base e 18 semanas:<br>-26.1 | <0.001 vs.<br>Placebo                             |
|  |                          |   |         |   |         | <b>QVRS total</b><br>DM linha de base e 18 semanas: 21                 | <0.001 vs.<br>Placebo                             |
|  | MIRA 25mg                | NA  | NA      | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>DM basal e 18 semanas:13.32  |         | <b>OAB-q Symptom Bother</b><br>DM linha de base e 18 semanas:<br>-23.9 | 0.001 vs. Placebo                                 |
|  |                          |   |         |   |         | <b>QVRS total</b><br>DM linha de base e 18 semanas: 18.9               | =0.004 vs.<br>placebo                             |
|  | SOLI 5 mg                | NA  | NA      | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>DM basal e 18 semanas: 30.99 |         | <b>OAB-q Symptom Bother</b><br>DM linha de base e 18 semanas:<br>-26.4 | <0.001 vs.<br>Placebo                             |
|  |                          |   |         |   |         | <b>QVRS total</b><br>DM linha de base e 18 semanas: 20.2               | <0.001 vs.<br>placebo                             |
|  | Placebo                  | NA  | NA      | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>DM basal e 18 semanas: 8.44  |         | <b>OAB-q Symptom Bother</b><br>DM linha de base e 18 semanas:<br>-19.5 | NR  |
|  |                          |   |         |   |         | <b>QVRS total</b><br>DM linha de base e 18 semanas: 15.4               |   |
|  | SOLI 5 mg +<br>MIRA 25mg | NA  | NA      | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>DM basal e 18 semanas: 34.84 |         | <b>OAB-q Symptom Bother</b><br>DM linha de base e 18 semanas:<br>-31.1 | <0.001 vs.<br>Placebo;<0.001<br>vs. Monoterapias  |
|  |                          |   |         |   |         | <b>QVRS total</b><br>DM linha de base e 18 semanas: 24                 | <0.001 vs.<br>Placebo;<0.001<br>vs. Monoterapias  |
|  | SOLI 5 mg +<br>MIRA 50mg | NA  | NA      | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>DM basal e 18 semanas: 39.73 |         | <b>OAB-q Symptom Bother</b><br>DM linha de base e 18 semanas:<br>-32.2 | <0.001 vs.<br>Placebo; <0.001<br>vs. Monoterapias |



| Autor, ano | Grupos                               | Probabilidades de redução de desfechos miccionais   | Valor p         | Desfechos secundários miccionais   | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes                     | Valor p  |
|------------|--------------------------------------|---|-----------------|--|---------|--|--|
|            |                                      |   |                 |  |         | <b>QVRS total</b><br>DM linha de base e 18 semanas: 24.3 | <0.001 vs. Placebo; <0.001 vs. Monoterapias (exceto vs. MIRA 50mg o p:0.002) |
|            | SOLI 5 mg + MIRA 25mg vs. MIRA 25 mg | <b>Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo</b><br>a) OR:1.50 (IC95%: 1.16, 1.93)<br>b) OR:1.47 (IC95%: 1.13, 1.90) | 0.002<br>0.004  | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>DM basal e 18 semanas: 21.52 (IC 95%: 15.35, 27.68) | < 0.001 | NR   | NR   |
|            | SOLI 5 mg + MIRA 25mg vs. SOLI 5 mg  | <b>Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo</b><br>a) OR:1.31 (IC95%: 1.02, 1.69)<br>b) OR:1.30 (IC95%: 1.01, 1.67) | 0.035<br>0.044  | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>DM basal e 18 semanas: 3.85 (IC 95%: -2.29,10.0)    | 0.219   | NR   | NR   |
|            | SOLI 5 mg + MIRA 50mg vs. MIRA 50 mg | <b>Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo</b><br>a) OR:1.34 (IC95%: 1.04, 1.73)<br>b) OR:1.60 (IC95%: 1.23, 2.08) | 0.023<br><0.001 | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>DM basal e 18 semanas: 17.74 (IC 95%:11.58, 23.90)  | < 0.001 | NR   | NR   |
|            | SOLI 5 mg + MIRA 50mg vs. SOLI 5 mg  | <b>Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo</b><br>a) OR:1.40 (IC95%: 1.09, 1.81)<br>b) OR:1.43 (IC95%: 1.11, 1.84) | 0.009<br>0.006  | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>DM basal e 18 semanas: 8.75 (IC 95%: 2.61,14.89)    | 0.005   | NR   | NR   |
|            | SOLI 5 mg +MIRA 25 MG vs. Placebo    | <b>Pacientes com zero episódios de IU no fim do estudo</b><br>OR: 1.75 (IC95%: 1.36, 2.26)  | <0.001          | NR   | <0.05   | NR   | NR   |
|            | SOLI 5 mg +MIRA 50 MG vs. Placebo    | <b>Pacientes com zero episódios de IU no fim do estudo</b><br>OR: 1.87 (IC95%: (1.45, 2.42)   | <0.001          | Δ (SOLI 5 mg + MIRA 50 mg) - (Placebo):<br>31.29 ml                                      | <0.001  | NR   | NR   |



| Autor, ano                               | Grupos                 | Probabilidades de redução de desfechos miccionais   | Valor p        | Desfechos secundários miccionais   | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes   | Valor p        |
|--|------------------------|---|----------------|--|---------|--|----------------|
|  | MIRA 25 mg vs. Placebo | <b>Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo</b><br>a) OR: 1.17 (IC95%: 0.87, 1.57)<br>b) OR: 1.66 (IC95%: 1.22, 2.25) | 0.300<br>0.001 | Δ (MIRA 25 mg) - (Placebo):<br>4.88 ml   | 0.178   | NR   | NR             |
|  | MIRA 50mg vs. Placebo  | <b>Pacientes com a) zero episódios de IU e b) normalização da frequência miccional no fim do estudo</b><br>a) OR: 1.40 (IC95%: 1.04, 1.87)<br>b) OR: 1.67 (IC95%: 1.23, 2.27) | 0.027<br>0.001 | NR   | <0.05   | NR   | NR             |
|  | MIRA 50 mg             | NR  | NR             | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>DM (IC 95%) basal e 12 meses:<br>21.83 (15.70, 27.96) | <0.05   | <b>OAB-q Symptom Bother</b><br>DM (IC 95%) basal e 12 meses:<br>-21.96 (-24.20, -19.72)<br><b>TS-VAS</b><br>DM (IC 95%) basal e 12 meses:<br>2.19 (1.95, 2.43) | <0.05<br><0.05 |
| <b>Gratzke et al. 2017 (40) (resumo)</b> | SOLI 5 mg              | NR  | NR             | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>DM (IC 95%) basal e 12 meses:<br>24.90 (18.82, 30.97) | <0.05   | <b>OAB-q Symptom Bother</b><br>DM (IC 95%) basal e 12 meses:<br>-24.91 (-27.12, -22.69)<br><b>TS-VAS</b><br>DM (IC 95%) basal e 12 meses:<br>2.15 (1.91, 2.38) | <0.05<br><0.05 |
|  | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg | NR  | NR             | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>DM (IC 95%) basal e 12 meses:<br>37.67 (34.62, 40.72) | <0.05   | <b>OAB-q Symptom Bother</b><br>DM (IC 95%) basal e 12 meses:<br>-29.51 (-30.62, -28.40)<br><b>TS-VAS</b><br>DM (IC 95%) basal e 12 meses:<br>2.73 (2.62, 2.85) | <0.05<br><0.05 |



| Autor, ano   | Grupos                                | Probabilidades de redução de desfechos miccionais   | Valor p | Desfechos secundários miccionais   | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes   | Valor p              |
|--|---------------------------------------|---|---------|--|---------|--|----------------------|
|  | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg vs. MIRA 50 mg | NR  | NR      | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA):<br>15.84 (IC 95%: 8.99, 22.69)                                     | <0.001  | <b>OAB-q Symptom Bother</b><br>Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA):<br>-7.55 (IC 95%: -10.05, -5.05)<br><br><b>TS-VAS</b><br>Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA):<br>0.55 (IC 95%: 0.28, 0.82)                         | <0.001<br><br><0.001 |
|  | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg vs. SOLI 5 mg  | NR  | NR      | <b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA):<br>12.77 (IC 95%: 5.98, 19.57)                                     | <0.001  | <b>OAB-q Symptom Bother</b><br>Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA):<br>-4.60 (IC 95%: -7.09, -2.12)<br><br><b>TS-VAS</b><br>Δ (MIRA +SOLI) - (MIRA):<br>0.59 (IC 95%: 0.32, 0.86)                          | <0.001<br><br><0.001 |
| Drake et al. 2016;<br>MacDiarmid et al. 2016 (41, 42) BESIDE | SOLI +MIRA                            | <b>Respondentes para zero incontinência</b><br>No fim do estudo, n/N (%): 325/706 (46.0%) |         | <b>DM (EP):</b><br><br><b>Volume urinado/micção (ml):</b> 28.05 (1.97)<br><br><b>Episódios de noctúria:</b><br>-0.43 (0.03)      |         | <b>DM (EP):</b><br>EPPCB<br>DM (DP): -1.5 (0.0)<br><br><b>QVRS total</b><br>Basal: 58.83 (0.85)<br>DM (DP): 20.78<br><br><b>OAB-q Symptom Bother</b><br>Basal: 53.51 (0.76)<br>DM (DP): -26.89 | NR                   |
|  | SOLI 5 mg                             | <b>Respondentes para zero IU</b><br>No fim do estudo, n/N (%): 267/704 (37.9%)            | NR      | <b>DM (EP):</b><br><br><b>Volume urinado/micção (ml)</b><br>16.52 (1.97)<br><br><b>Episódios de noctúria/24H</b><br>-0.37 (0.03) | NR      | <b>DM (EP):</b><br>EPPCB<br>-1.2 (0.0)<br><br><b>QVRS total</b><br>Basal: 59.32 (0.89)<br>DM (DP): 17.63<br><br><b>OAB-q Symptom Bother</b><br>Basal: 51.85 (0.78)<br>DM (DP): -21.93          | NR                   |



| Autor, ano | Grupos                    | Probabilidades de redução de desfechos miccionais                    | Valor p | Desfechos secundários miccionais                                  | Valor p | Desfechos reportados pelos pacientes                           | Valor p |
|------------|---------------------------|--|---------|---|---------|--|---------|
|            |                           |  |         |   |         | <b>DM (EP):</b>  |         |
|            |                           |  |         | <b>DM (EP):</b>   |         | <b>EPPCB</b>   |         |
|            |                           | <b>Respondentes para zero IU</b>                                     |         | <b>Volume urinado/micção (ml)</b>                                 |         | -1.3 (0.0)   |         |
|            | SOLI 10 mg                | No fim do estudo, n/N (%): 280/697 (40.2%)                           | NR      | 20.30 (1.97)  | NR      | <b>QVRS total</b>  | NR      |
|            |                           |  |         | <b>Episódios de noctúria/24H</b>                                  |         | Basal: 60.14 (0.87)<br>DM (DP): 17.40                          |         |
|            |                           |  |         | -0.41 (0.03)  |         | <b>OAB-q Symptom Bother</b>                                    |         |
|            |                           |  |         |   |         | Basal: 52.63 (0.78)<br>DM (DP): -23.59                         |         |
|            |                           | <b>Respondentes para zero IU</b>                                     |         | <b>Média (DP) (IC 95%):</b>                                       |         | <b>Média (DP) (IC 95%):</b>                                    |         |
|            |                           | OR: 1.47 (IC 95%: 1.17–1.84)   | 0.001   | <b>Volume urinado/micção (ml)</b>                                 |         | <b>EPPCB</b>   | < 0.001 |
|            | SOLI +MIRA vs. SOLI 5 mg  | <b>50% redução EIU e melhora ≥10 pontos no OAB- q Symptom Bother</b> | <0.001  | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): 11.52 (2.79) (IC 95%: 6.06–16.99)   | < 0.001 | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0.3 (0.1) (IC 95%: -0.4, -0.1)  |         |
|            |                           | OR: 1.66 (IC 95%:1.33, 2.07)   |         | <b>Episódios de noctúria/24H</b>                                  |         | <b>QVRS total</b>  | 0.001   |
|            |                           | <b>50% redução EIU e melhora ≥10 pontos na QVRS total</b>            | <0.001  | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -0.06 (0.05) (IC 95%: -0.16, 0.03)  | 0.174   | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): 3.15 (IC 95%: 1.35, 4.95)        |         |
|            |                           | OR: 1.59 (IC 95%:1.27, 2.00)   |         |   |         | <b>OAB-q Symptom Bother</b>                                    | < 0.001 |
|            |                           |  |         |   |         | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 5 mg): -4.96(IC 95%: -6.88, -3.04)      |         |
|            |                           | <b>Respondentes para zero incontinência</b>                          |         | <b>Média (EP) (IC 95%):</b>                                       |         | <b>Média (EP) (IC 95%):</b>                                    |         |
|            |                           | OR: 1.28 (IC 95%: 1.02–1.61)   | 0.033   | <b>Volume urinado/micção (ml)</b>                                 |         | <b>EPPCB</b>   | 0.004   |
|            | SOLI +MIRA vs. SOLI 10 mg | <b>50% redução EIU e melhora ≥10 pontos no OAB-Q Symptom Bother</b>  | 0.050   | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): 7.75 (2.79) (IC 95%: 2.29, -13.21) | 0.005   | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -0.2 (0.1) (IC 95%: -0.3, -0.1) |         |
|            |                           | OR: 1.25 (IC 95%:1.00, 1.56)   |         | <b>Episódios de noctúria/24H</b>                                  |         | <b>QVRS total</b>  | <0.001  |
|            |                           | <b>50% redução EIU e melhora ≥10 pontos na QVRS total</b>            | 0.003   | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -0.02 (0.05) (IC 95%: -0.11, 0.07) | 0.634   | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): 3.38 (IC 95%: 1.58, 5.19)       |         |
|            |                           | OR: 1.41 (IC 95%:1.13, 1.77)   |         |   |         | <b>OAB-q Symptom Bother</b>                                    | 0.001   |
|            |                           |  |         |   |         | Δ (SOLI +MIRA) - (SOLI 10 mg): -3.30 (IC 95%: -5.23, -1.37)    |         |

MIRA: mirabegrona; TOL: tolterodina; SOLI: solifenacina; ECR: ensaio clínico randomizado; BH: bexiga hiperativa; IU: incontinência urinária; EIU: episódios de incontinência urinária; EIUU: episódios de incontinência urinária de urgência; EPPCB: escores da Percepção do paciente da condição da bexiga; OAB-q: questionário de bexiga hiperativa, do inglês overactive bladder questionnaire; OAB- Symptom



Bother: escala de satisfação do tratamento de BH, sendo considerado respondente se atingido  $\geq 90$  de 100; OABSS: escores de sintomas de bexiga hiperativa, do inglês overactive bladder symptoms score; KHQ King's Health Questionnaire; QVRS: qualidade de vida relacionada a saúde; TS-VAS: escala visual analógica da satisfação do tratamento, do inglês treatment satisfaction-visual analog scale score;  $\Sigma$ NA foram coletados desfechos que não foram incluídos em revisões sistemáticas; PIU $\Sigma$ : população com incontinência: participantes que apresentaram mais de 1 EIU na linha de base; NA: não se aplica; OR: Odds ratio ou razão de chances; DM: diferença de médias;  $\Delta$ : diferença; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I $^2$ : métrica para medir a heterogeneidade estatística dos estudos; NR: não reportado; NS: não significativo; NT: não testado.

**TABELA 17. DESFECHOS DE SEGURANÇA DOS ESTUDOS QUE ENVOLVERAM A COMPARAÇÃO COM A COMBINAÇÃO DE MIRABEGRONA E SOLIFENACINA.**

| Eventos adversos n (%)             | Herschorn et al. 2017; Robinson et al. 2017 (38, 39) (SYNERGY Study) |                                |                                |                                |                                |                                |   | Gratzke et al. 2017 (40) (Resumo) |            |                        |         | Drake et al. 2016; MacDiarmid et al. 2016 (41, 42) (BESIDE) |                 |                 |         |
|------------------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|-----------------------------------|------------|------------------------|---------|---|-----------------|-----------------|---------|
|                                    | Placebo  | MIRA 25 mg                     | MIRA 50mg                      | SOLI 5mg                       | SOLI 5mg + MIRA 25 mg          | SOLI 5mg + MIRA 50mg           | Valor p                                       | MIRA 50mg                         | SOLI 5mg   | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg | Valor p | SOLI + MIRA   | SOLI 5mg        | SOLI10 mg       | Valor p |
| EAET                               | 145 (33.8)   | 135 (31.9)                     | 147 (34.8)                     | 149 (35.2)                     | 345 (40.4)                     | 314 (37.0)                     | NR  | 126 (41.3)                        | 134 (44.2) | 596 (49.4)             | NR      | 260 (35.9)  | 241 (33.1)      | 283 (39.4)      | NR      |
| EAET Sérios                        | 8 (1.9)  | 6 (1.4)                        | 5 (1.2)                        | 3 (0.7)                        | 3 (0.7)                        | 19 (2.2)                       | NR  | 8 (2.6)                           | 8 (2.6)    | 51 (4.2)               | NR      | 13 (1.8)  | 10 (1.4)        | 15 (2.1)        | NR      |
| EAET relacionados às drogas        | 45 (10.5)  | 37 (8.7)                       | 52 (12.3)                      | 63 (14.9)                      | 157 (18.4)                     | 150 (17.7)                     | NR  | 35 (11.5)                         | 42 (13.9)  | 200 (16.6)             | NR      | 141 (19.4)  | 125 (17.2)      | 161 (22.4)      | NR      |
| EAET sérios relacionados às drogas | 0  | 1 (0.2)                        | 1 (0.2)                        | 0                              | 2 (0.2)                        | 3 (0.4)                        | NR  | 1 (0.3)                           | 0          | 0                      | NR      | NR  | NR              | NR              | NR      |
| Hipertensão                        | NR   | NR                             | NR                             | NR                             | NR                             | NR                             | NR  | NR                                | NR         | NR                     | NR      | 12 (1.7)  | 6 (0.8)         | 13 (1.8)        | NR      |
| EAET-Cardiovasculares              | NR   | NR                             | NR                             | NR                             | NR                             | NR                             | NR  | NR                                | NR         | NR                     | NR      | n (%)*: 7 (1.0)   | n (%)*: 5 (0.7) | n (%)*: 4 (0.6) | NR      |
| Infecção do trato urinário         | 21 (4.9)<br>IC 95%: (2.9, 6.9)                                       | 18 (4.3)<br>IC 95%: (2.9, 6.9) | 16 (3.8)<br>IC 95%: (2.0, 5.6) | 21 (5.0)<br>IC 95%: (2.9, 7.0) | 60 (7.0)<br>IC 95%: (5.3, 8.8) | 44 (5.2)<br>IC 95%: (3.7, 6.7) | Todos <0.05, linha de base e 18 semanas       | 11 (3.6)                          | 12 (4.0)   | 41 (31.4)              | NR      | 7 (1.0)   | 7 (1.0)         | 12 (1.7)        | NR      |
| Retenção urinária                  | 0  | 0                              | 0                              | 3 (0.7)<br>IC 95%: (0.0, 1.5)  | 8 (0.9)<br>IC 95%: (0.3, 1.6)  | 10 (1.2)<br>IC 95%: (0.5, 1.9) | Combinações <0.05, linha de base e 18 semanas | NR                                | NR         | NR                     | NR      | 2 (0.3)   | 1 (0.1)         | 5 (0.7)         | NR      |



| Eventos adversos n (%)                              | Herschorn et al. 2017; Robinson et al. 2017 (38, 39) (SYNERGY Study) |                    |                    |                    |                       |                      |         | Gratzke et al. 2017 (40) (Resumo) |          |                        |         | Drake et al. 2016; MacDiarmid et al. 2016 (41, 42) (BESIDE) |          |           |         |
|---|--|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|---------|-----------------------------------|----------|------------------------|---------|---|----------|-----------|---------|
|   | Placebo  | MIRA 25 mg         | MIRA 50mg          | SOLI 5mg           | SOLI 5mg + MIRA 25 mg | SOLI 5mg + MIRA 50mg | Valor p | MIRA 50mg                         | SOLI 5mg | MIRA 50 mg + SOLI 5 mg | Valor p | SOLI + MIRA   | SOLI 5mg | SOLI10 mg | Valor p |
| Desordens gastrointestinais                         | Dispepsia: 3 (0.7)   | Dispepsia: 1 (0.2) | Dispepsia: 1 (0.2) | Dispepsia: 1 (0.2) | Dispepsia: 10 (1.2)   | Dispepsia: 16 (1.9)  | NR      | NR                                | NR       | NR                     | NR      | 9 (1.2)   | 13 (1.8) | 12 (1.7)  |         |
| Boca seca   | 8 (1.9)  | 17 (4.0)           | 14 (3.3)           | 25 (5.9)           | 74 (8.7)              | 61 (7.2)             | NR      | 12 (3.9)                          | 18 (5.9) | 76 (6.1)               | NR      | 43 (5.9)  | 41 (5.6) | 68 (9.5)  | NR      |
| Constipação   | 6 (1.4)  | 6 (1.4)            | 11 (2.6)           | 6 (1.4)            | 38 (4.5)              | 31 (3.7)             | NR      | 3 (1.0)                           | 7 (2.3)  | 40 (3.3)               | NR      | 33 (4.6)  | 22 (3.0) | 34 (4.7)  | NR      |
| Visão turva   | 3 (0.7)  | 1 (0.2)            | 0                  | 2 (0.5)            | 5 (0.6)               | 6 (0.7)              | NR      | NR                                | NR       | NR                     | NR      | NR  | NR       | NR        | NR      |
| Dor de cabeça                                       | NR   | NR                 | NR                 | NR                 | NR                    | NR                   | NR      | 5 (1.6)                           | 5 (1.7)  | 35 (2.9)               | NR      | NR  | NR       | NR        | NR      |
| Reações de hipersensibilidade                       | NR   | NR                 | NR                 | NR                 | NR                    | NR                   | NR      | NR                                | NR       | NR                     | NR      | 11 (1.5)  | 6 (0.8)  | 6 (0.8)   | NR      |
| Descontinuação devido a EAET                        | 9 (2.1)  | 7 (1.7)            | 10 (2.4)           | 7 (1.7)            | 20 (2.3)              | 22 (2.6)             | NR      | 7 (2.3)                           | 5 (1.7)  | 25 (2.1)               | NR      | 11 (1.5)  | 11 (1.5) | 11 (1.5)  | NR      |
| Descontinuação devido a EAET relacionados às drogas | 7 (1.6)  | 4 (0.9)            | 6 (1.4)            | 5 (1.2)            | 17 (2.0)              | 19 (2.2)             | NR      | 4 (1.3)                           | 4 (1.3)  | 17 (1.4)               | NR      | NR  | NR       | 11 (1.5)  | NR      |
| Morte devido ao EA                                  | 0  | 0                  | 0                  | 0                  | 0                     | 0                    | NA      | 1 (0.3)                           | 0        | 1 (0.1)                | NR      | 0   | 0        | 0         | NA      |

MIRA: mirabegrona; SOLI: solifenacina; EA: eventos adversos; EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; EAET relacionada com a droga: cuja relação com o medicamento de estudo não poderia ser descartada; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NR: não reportado.