

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – CARBETOCINA

Medicamento		Titular de AIM
PABAL	Embalagem de 5 ampolas contendo 1 ml de solução injectável doseada a 0,1 mg/ml - 5794383	Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.

Data de indeferimento da autorização de utilização – 05-08-2009

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Pabal está indicado para a prevenção da atonia uterina após a expulsão do bebé por cesariana sob anestesia epidural ou espinal.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A carbetocina apresenta valor terapêutico acrescentado (VTA), pois pode constituir uma alternativa no sub-grupo de mulheres cesariadas e com maior risco de atonia uterina pós-parto, no qual os fármacos convencionais (ocitocina) têm uma acção menos eficaz, quer no início de actuação quer na duração. Não foi possível averiguar da existência de vantagem económica para a carbetocina.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

As propriedades farmacológicas e clínicas da carbetocina são as de um agonista de longa acção da ocitocina. Como a ocitocina, a carbetocina liga-se selectivamente aos receptores da ocitocina no músculo liso do útero, estimula as contracções rítmicas do útero,

aumenta a frequência das contracções existentes e aumenta o tónus da musculatura do útero. No útero pós-parto, a carbetocina é capaz de aumentar a frequência e força das contracções uterinas espontâneas. O início da contracção uterina que se segue à carbetocina é rápido, com uma contracção firme a ser obtida em 2 minutos. Uma dose única intravenosa de 100 µg de carbetocina administrada após a expulsão do bebé é suficiente para manter a contracção uterina adequada que previne a atonia e excessiva hemorragia comparável com a perfusão de ocitocina durante várias horas.

A carbetocina demonstra uma eliminação bifásica após a administração intravenosa com uma farmacocinética linear em intervalos de dose de 400 a 800 µg. O tempo de semi-vida

de eliminação terminal é de aproximadamente 40 minutos. A depuração renal da forma não modificada é baixa, com <1% da dose injectada excretada inalterada pelo rim. Em 5 mães lactentes saudáveis, as concentrações de carbetocina plasmática eram detectáveis após 15 minutos e atingiram um máximo de 1035 ± 218 pg/ml aos 60 minutos. As concentrações máximas no leite foram aproximadamente 56 vezes mais baixas do que as no plasma aos 120 minutos.

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41184&tipo_doc=rcm

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO¹⁻⁵

Da análise dos resultados dos estudos disponíveis, do ponto de vista farmacológico a carbetocina apresenta: início de acção mais rápido ($1,2 \pm 0,5$ minutos) e maior duração do efeito máximo ($59,9 \pm 17,5$ minutos) do que a clássica ocitocina, porquanto a carbetocina tem um tempo de semi-vida cerca de 10 vezes superior.

Todavia, do ponto de vista clínico, e tendo em atenção os estudos disponíveis, não é óbvio que haja vantagem clínica evidente. De facto: 1) Os *endpoints* (quantidade de sangue perdido e manutenção da contractilidade uterina adequada) não são clinicamente tão relevantes como a realização de uma transfusão sanguínea motivada, ao menos em parte, por algum destes motivos. De igual modo, a perda sanguínea cerca de 41 ml mais abundante no

grupo de parturientes que fez ocitocina, não parece ser clinicamente relevante; 2) No desenho do estudo de Dansereau *et al.* há sub-dosagem no grupo de controlo: um bolus de 5 ml seguido de infusão de 20 UI de ocitocina em 1000 ml a 125 ml/h não corresponde à prática clínica efectivamente realizada em Portugal, a qual é geralmente de 40 UI em 500 ml, a correr em duas ou três horas; 3) No estudo de Angel-García *et al.*, foi estudada uma população mexicana, com hábitos alimentares e níveis de hemoglobina e proteínas eventualmente diferentes das nacionais, pelo que se não podem fazer extrapolações.

Da análise efectuada conclui-se pela existência de VTA, uma vez que a carbetocina pode constituir uma alternativa terapêutica no sub-grupo de mulheres cesariadas e com maior risco de atonia uterina pós-parto, no qual os fármacos convencionais (ocitocina) têm uma acção menos eficaz, quer no início de actuação, quer na duração.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Dado que:

1. Numa análise de minimização de custos, o custo de tratamento associado à utilização de carbetocina é bastante superior ao custo associado à utilização de ocitocina, na prevenção da atonia uterina;
2. Não foi presente ao INFARMED, I.P. estudo de avaliação económica de medicamentos, de acordo com o previsto no n.º 5 do art.º 4.º do Decreto-Lei

n.º 195/2006, de 3 de Outubro, necessário para averiguar do custo-efectividade do medicamento face às alternativas terapêuticas, que permita justificar o preço superior acima mencionado;

3. Não foi presente ao Infarmed qualquer outra evidência económica e/ou de outra natureza que permita quantificar a mais-valia do medicamento e avaliar dos custos e resultados associados ao mesmo e à alternativa terapêutica;

não foi possível averiguar da existência de vantagem económica/custo-efectividade para a carbetocina.

Deste modo, fica impedida a aquisição do medicamento pelos hospitais do SNS, assim como fundamentada a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo, ao abrigo do disposto no n.º 1 e no n.º 3 do art.º 8.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no n.º 8 do art. 4.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, foi comunicada ao requerente e às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e das regiões de saúde, ao abrigo do disposto no n.º 9 do art. 4.º do diploma acima mencionado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Resumo das características do medicamento
- ² Documentação de suporte fornecida pelo titular de AIM
- ³ Boucher M *et al.* Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on

intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing caesarean section. *J Perinatol* 1998;18 (3):202-7

⁴ Dansereau J *et al.* Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (3 Pt 1): 670-6

⁵ Del Angel-Garcia *et al.* Economic evaluation of carbetocin for the prevention of uterine atony in patients with risk factors in México. *Value Health* 2006; 9 (6): A 254