

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

DCI – sufentanilo

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5666565	Zalviso	Cartucho - 800 unidade(s) – comprimidos sublinguais, 15 mcg	*	*	Grünenthal GmbH

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 20/10/2017

Data de autorização de utilização: 09/08/2017

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 2.12 Analgésicos estupefacientes

Código ATC: N01AH03 sufentanil

Indicações Terapêuticas constantes do RCM:

Zalviso está indicado para o controlo da dor pós-operatória aguda moderada a intensa em doentes adultos.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Controlo da dor pós-operatória aguda moderada a intensa em doentes adultos.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Zalviso (sufentanilo), em PCA por via sublingual, no controlo da dor pós-operatória aguda moderada a intensa em doentes adultos, demonstrou comparabilidade terapêutica face à morfina, em PCA por via endovenosa.

A demonstração da vantagem económica face ao respetivo comparador foi demonstrada pela redução de pelo menos 10% do custo de tratamento.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O sufentanilo é um opióide forte, sintético, com ligação altamente seletiva para os recetores opióides μ. O sufentanilo atua como um agonista total sobre os recetores opióides μ. O sufentanilo não induz a libertação de histamina. Todos os efeitos do sufentanilo
-----------------------------	---

	podem ser bloqueados imediata e completamente pela administração de um antagonista específico, tal como a naloxona.¹ Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	<u>Morfina em PCA pela via endovenosa</u> Escolhe-se como comparador a morfina para analgesia controlada pelo doente (PCA), por via endovenosa, porque é a prática mais corrente em Portugal e porque existe um ensaio clínico comparativo direto, que teve como objetivo primário demonstrar a não-inferioridade de 15 mcg de sufentanilo NanoTab (sistema com programa lock-out de 20 minutos) vs. 1 mg de IV PCA MS (sistema com programa lock-out de 6 minutos) no controlo da dor aguda pós-operatória em doentes adultos após cirurgia abdominal aberta major (incluindo cirurgia laparoscópica) ou ortopédica (artroplastia total do joelho ou anca) em 357 doentes, durante um período de pelo menos 48 horas até um período de 72 horas. A PCA por via endovenosa é das técnicas mais frequentemente utilizadas nos hospitais do SNS que têm por prática a utilização de modalidades de tratamento não convencionais. Uma revisão Cochrane recente (2015) refere maior benefício da PCA no controlo da dor e no grau de satisfação dos doentes, comparativamente a técnicas de analgesia não controlada pelo doente.
Valor terapêutico acrescentado	O sufentanilo estimula os recetores opioides μ, principalmente a nível do SNC, alterando os processos que afetam quer a perceção quer a resposta à dor. Em seres humanos, a potência é de 7 a 10 vezes superior à do fentanilo, e 500 a 1.000 vezes superior à da morfina (por via oral). A elevada lipofilia do sufentanilo permite a sua administração sublingual. A eficácia dos comprimidos sublinguais de Zalviso e do dispositivo de administração para analgesia controlada pelo doente foi demonstrada em 3 ensaios clínicos de Fase III na dor aguda pós-operatória nociceptiva e visceral (dor pós-cirúrgica decorrente de cirurgia abdominal ou ortopédica importante). Dois dos ensaios foram em dupla ocultação e controlados por placebo (Zalviso N = 430 doentes; placebo N = 161 doentes) e 1 foi um ensaio aberto, controlado com substância ativa (Zalviso N = 177 doentes, morfina N = 180 doentes).

Os ensaios IAP311 e IAP310 foram em dupla-ocultação e tiveram como objetivo avaliar a eficácia e a segurança de Zalviso® vs. um sistema PCA de placebo no controlo da dor aguda pós-operatória moderada a intensa após cirurgia ortopédica (artroplastia do joelho ou da anca; n=419) e cirurgia abdominal (n=172), respetivamente.

O estudo IAP309 foi um estudo de não-inferioridade, em aberto (não evitando o efeito placebo, muito importante e relevante na analgesia), que avaliou não só a eficácia e a segurança de Zalviso® (sufentanilo) vs. IV PCA MS (sulfato de morfina) no controlo da dor aguda pós-operatória após cirurgia ortopédica ou abdominal (n=357), como também a segurança do dispositivo. Os resultados do estudo IAP309 mostraram que Zalviso® é não inferior ao IV PCA MS no controlo da dor aguda pós-operatória moderada a intensa, considerando todos os subgrupos de doentes definidos de acordo com variáveis demográficas (idade, sexo, raça e índice de massa corporal [IMC]) e tipo de cirurgia.

Relativamente ao efeito de sufentanilo, comparativamente à morfina, não se verificaram diferenças nos períodos iniciais e finais:

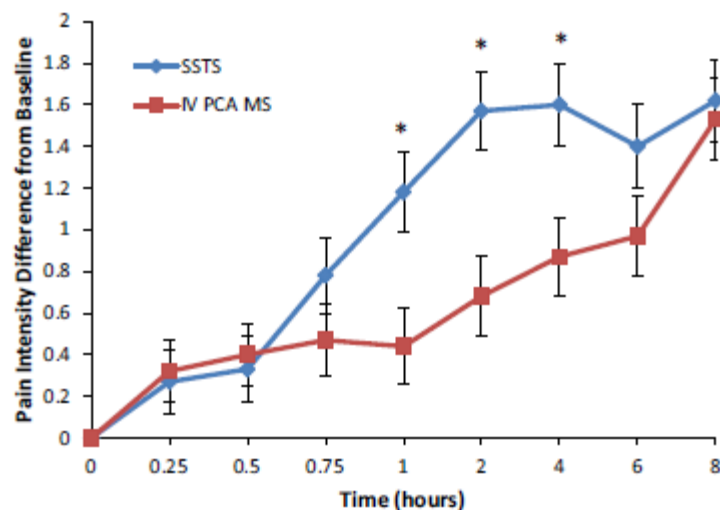


Figura 1. Diferenças na intensidade da dor, ao fim das primeiras 8h, * $p < 0.01$.

No que respeita à segurança, não existe diferença significativa entre os dois sistemas no que respeita aos eventos adversos:

Adverse Event	SSTS n (%) (n = 177)	IV PCA MS n (%) (n = 180)	Total n (%) (n = 357)
Nausea	76 (42.9)	72 (40.0)	148 (41.5)
Vomiting	23 (13.0)	20 (11.1)	43 (12.0)
Constipation	20 (11.3)	15 (8.3)	35 (9.8)
Oxygen saturation decreased	17 (9.6)	17 (9.4)	34 (9.5)
Headache	14 (7.9)	12 (6.7)	26 (7.3)
Hypotension	11 (6.2)	20 (11.1)	31 (8.7)
Dizziness	10 (5.6)	6 (3.3)	16 (4.5)
Pruritus	7 (4.0)	14 (7.8)	21 (5.9)
Dyspepsia	6 (3.4)	2 (1.1)	8 (2.2)
Confusional state	4 (2.3)	3 (1.7)	7 (2.0)
Othostatic hypotension	4 (2.3)	2 (1.1)	6 (1.7)
Urinary retention	2 (1.1)	5 (2.8)	7 (2.0)

IV PCA MS, Intravenous patient-controlled analgesia morphine sulfate; SSTS, sufentanil sublingual tablet system.

Tabela 1. Eventos Adversos possíveis ou prováveis (>2% em ambos os grupos de tratamento)

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	<u>Posologia:</u> - Sufentanilo: 15 mcg, em PCA por via sublingual - Morfina: 3 mg em PCA por via endovenosa Os comprimidos sublinguais de Zalviso destinam-se a ser autoadministrados pelo doente como resposta à dor, utilizando o dispositivo de administração de Zalviso. O dispositivo de administração de Zalviso está concebido para dispensar um único comprimido sublingual de 15 microgramas de sufentanilo, de forma controlada pelo doente e conforme a sua necessidade, com um mínimo de 20 minutos (período de bloqueio) entre doses, ao longo de um período de <u>até 72 horas</u>, que é a duração máxima recomendada de tratamento (RCM).
Tipo de análise	Análise Minimização de Custos
Vantagem económica	A demonstração da vantagem económica face ao respetivo comparador foi demonstrada pela redução de pelo menos 10% do custo de tratamento.

4. OBSERVAÇÕES

NA

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento – Zalviso
2. EPAR – Zalviso
3. Melson et al., Sufentanil Sublingual Tablet System vs. Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Morphine for Postoperative Pain Control: A Randomized, Active-Comparator Trial. Pain Practice 2014; 14 (8): 679–688.