

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI CARBETOCINA H01BB03
(DURATOCIN®)**

Presentata da Dott.ssa A.P. Paoletti – Dir. Clinica Ostetrica e Ginecologica P.O. S. Giovanni di Dio - AOU CA

In data giugno 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

“Vista la frequenza con cui si ricorre al parto cesareo risulta evidente la necessità di poter disporre di presidi farmacologici di pronto e facile impiego, di elevata efficacia e ben tollerati, da utilizzare nella prevenzione dell'atonìa uterina che si potrebbe verificare durante tale intervento. In base alle evidenze disponibili è possibile affermare che Duratocin offre tutte le opzioni richieste ad un presidio farmacologico di utilizzo in profilassi”

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'atonìa uterina è la mancanza di tono muscolare dell'utero ed è la causa più comune di emorragia o sanguinamento post-partum, l'80-90% delle emorragie primarie post-partum sono causate da atonìa uterina. L'emorragia si verifica quando vi è una mancata contrazione delle pareti uterine (atonìa) e dei capillari sanguigni che non costringendosi, perdono copiosamente sangue.

Per emorragia post-partum si intende una perdita ematica ≥ 500 mL nelle 24 ore. L'emorragia post-partum può essere primaria e secondaria. La primaria è una copiosissima perdita di sangue che si verifica durante le prime 24 ore dal parto. La secondaria si verifica in un secondo momento, e quindi in seguito alle 24 ore post-partum. L'emorragia intrapartum causa nei paesi sviluppati ogni anno 125.000 morti ed è la quarta causa di morte materna.

2. INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Duratocin è stato registrato con procedura di mutuo riconoscimento ed autorizzato in Italia con Determinazione AIFA del 29.01.2008.

E' classificato in classe C uso ospedaliero.

Indicazioni

Prevenzione dell'atonìa uterina in seguito al parto mediante taglio cesareo sotto anestesia epidurale o spinale

Somministrazione

100 µg in singola somministrazione endovenosa subito dopo il parto, preferibilmente prima della rimozione della placenta.

3. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il trattamento dell'emorragia post-partum dovuta ad atonìa uterina è trattata con farmaci uterotonici, che determinano contrazione uterina. I farmaci utilizzati sono: ossitocina, metilergometrina, e prostaglandine.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Le linee guida della World Health Organization (WHO) sostengono che l'ossitocina è il farmaco d'elezione da preferire alla metilergometrina, alla combinazione di metilergometrina e ossitocina, alla carbetocina e alle prostaglandine. L'ossitocina è estremamente efficace, ha un'emivita molto breve, pertanto può essere facilmente sospesa in caso di comparsa di effetti indesiderati.

Nei casi in cui l'ossitocina non può essere usata e nei casi refrattari all'ossitocina si ricorre in seconda istanza alla metilergometrina che ha una lunga durata d'azione (2-4 ore dopo somm. im). La metilergometrina determina una contrazione tetanica generalizzata della muscolatura liscia (SUI e SUS), impiega 6-7 minuti per agire se somministrata im o ev. Infine se le prime due opzioni non possono essere utilizzate si ricorre ai derivati sintetici delle prostaglandine (Carboprost, Dinoprostin, Dinoprostone PROSTIN®, Gemeprost, Sulprostone NALODOR® e Misoprostolo).

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia di carbetocina è stata valutata in quattro studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, 3 dei quali di confronto con ossitocina ed uno studio vs placebo.

In un primo studio è stata confrontata la carbetocina con l'ossitocina nella prevenzione della atonia uterina dopo taglio cesareo effettuato con anestesia epidurale. Si è confrontata l'efficacia di una singola somministrazione di 100 µg di carbetocina per via endovenosa seguita da infusione con placebo vs l'infusione di ossitocina per 8 ore (1° dose 5UI, 2° dose 20 UI). L'endpoint principale era la necessità di un intervento addizionale con infusione di ossitocina nelle 48 ore successive al taglio cesareo. Sono stati individuati anche endpoint secondari come la posizione del fundus, il tono dell'utero e la caduta dei livelli di emoglobina il secondo giorno dall'intervento etc.. In questo studio sono state arruolate 694 pazienti che risultavano eleggibili a parto con taglio cesareo con incisione traversa bassa e in anestesia locale, sono state escluse pazienti con significative patologie cardiache, con ipertensione cronica che richiede trattamento farmacologico, con disordini epatici, renali o endocrini (diversi da diabete gravidico) o con coagulopatie note, tra i criteri di esclusione: placenta previa o abrupto, uso di anestesia generale e incisione uterina classica. Sono stati registrati anche se non compresi nei criteri di esclusione i seguenti fattori di rischio di eccessivo sanguinamento: storia precedente di atonia uterina e sanguinamento dopo il parto, gravidanza gemellare, numero di precedenti parti con taglio cesareo.

Lo studio è stato condotto su 635 donne, di cui 317 nel braccio trattato con carbetocina e 318 nel braccio ossitocina, si rileva però che la distribuzione delle pazienti nei due bracci con i fattori di rischio sopra riportati è stata disomogenea. Nel braccio trattato con ossitocina è inserito un numero più elevato di pazienti con fattori di rischio quali gravidanze gemellari, rispettivamente 4 per carbetocina e 12 per ossitocina, gestosi gravidica 11 a 28.

I risultati sull'endpoint principale, che è un endpoint surrogato perché non valuta direttamente l'entità del sanguinamento (non dà nessuna informazione sulla frequenza di emorragia post-partum o dell'entità del sanguinamento), sono stati i seguenti: 47 dei 635 pazienti ha richiesto un intervento addizionale di infusione di ossitocina, 15/317 (4,7%) nel gruppo carbetocina e 32/318 (10,1%) nel gruppo ossitocina, $p < 0,05$, l'intervallo di confidenza del 95%. Per quanto riguarda gli endpoint secondari non ci sono stati differenze statisticamente

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

significative e clinicamente rilevanti nei due bracci di trattamento. Il profilo di sicurezza e la capacità di mantenere un tono uterino adeguato sono risultati sovrapponibili.

Un secondo studio ha randomizzato 104 donne gravide con almeno un fattore di rischio e ha confrontato l'efficacia di una singola somministrazione di 100 µg di carbetocina per via endovenosa con l'infusione di ossitocina (10 UI per 2 ore) in seguito a taglio cesareo. I due trattamenti sono stati valutati anche in termini di sicurezza, capacità di mantenere un adeguato tono uterino e di riduzione dell'incidenza e della severità di emorragia post-partum.

L'endpoint principale era anche in questo studio l'incidenza di pazienti che hanno richiesto un trattamento aggiuntivo di ossitocina per l'atonia dell'utero. Hanno avuto necessità di un intervento uterotonico 2 donne nel braccio con carbetocina (3,8%) e 5 donne (9,6%) nel braccio ossitocina ($p<0,01$). Lo studio ha individuato gli endpoints secondari che non hanno mostrato differenze significative tra i due trattamenti. Anche dal punto di vista della sicurezza e capacità di mantenere un tono uterino adeguato non si sono evidenziate sostanziali differenze.

Il terzo studio di confronto è stato condotto su 57 donne con parto cesareo programmato in anestesia epidurale, 29 sono state trattate con carbetocina e 28 con ossitocina. I criteri di esclusione sono stati i medesimi del primo studio. Questo studio è stato disegnato per confrontare la quantità di sangue intraoperatorio perso dopo somministrazione di una singola dose di carbetocina (100 µg) o somministrazione di ossitocina in infusione continua per 16 ore (dose 1: 5UI, dosi 2, 3, 4 10UI). Il sangue è stato raccolto per aspirazione dal campo operatorio iniziando immediatamente dopo la somministrazione di farmaci in studio e terminando al momento della sutura della pelle per la chiusura dell'addome, la quantità di sangue raccolta è stata misurata con un metodo colorimetrico sensibile. I due trattamenti sono stati confrontati anche in relazione al mantenimento di adeguato tono uterino dopo parto con taglio cesareo e riguardo il profilo di sicurezza.

Lo studio ha dimostrato che non ci sono differenze significative nei due gruppi in trattamento sia in termini di quantità media di sangue perso durante l'intervento sia di mantenimento di adeguato tono uterino. Il profilo di sicurezza e la tollerabilità si sono dimostrate simili.

Anche lo studio carbetocina vs placebo condotto su 119 donne, 62 trattate con iniezione endovenosa di carbetocina 100 µg e 57 trattate con placebo non riporta l'incidenza di emorragia postpartum ma la l'incidenza di terapia addizionale a base di ossitocina per prevenire l'emorragia. Il risultato è stato che l'incidenza di trattamento aggiuntivo con ossitocina era significativamente inferiore con carbetocina rispetto al placebo ($RR=0.18$, 95% $CI=0.09-0,35$). Inoltre le donne trattate con ossitocina hanno dimostrato un significativo aumento del tono uterino nei 20 minuti successivi alla somministrazione del farmaco rispetto al placebo ($p<0,05$).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Gli studi clinici verso ossitocina hanno utilizzato un endpoint surrogato che è l'incidenza di somministrazione addizionale di ossitocina, che però non fornisce alcuna informazione relativamente alla frequenza di emorragia o all'entità del sanguinamento. La necessità di trattamento aggiuntivo di ossitocina in percentuale maggiore nelle donne trattate con ossitocina può essere dovuto alla diversa cinetica dei due farmaci, che pertanto hanno un

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

tempo di semivita diverso (40 minuti per carbetocina e 4-10 minuti per ossitocina) . L'unico studio il cui endpoint primario è il volume di sangue perso tra la somministrazione di farmaco e la sutura dell'addome non ha dimostrato differenze significative tra i due gruppi in trattamento. Il costo di carbetocina è notevolmente superiore al costo dell'ossitocina.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Dall'analisi della letteratura disponibile non emerge maggiore efficacia di carbetocina rispetto all'ossitocina, né un miglior profilo di sicurezza. Le diverse frequenze di somministrazione tra i due farmaci è verosimilmente in relazione ai differenti tempi di emivita, duratocina ha emivita più lunga (40 minuti rispetto a 4-10 minuti) che consente di effettuare un'unica somministrazione endovenosa mentre ossitocina deve essere somministrata con una infusione di alcune ore o con ripetute iniezioni.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio attivo	Specialità	classe	Costo per confezione*	Costo ex factory per confezione	Costo per fiala
Ossitocina	Ossitocina** iniett. 6 f. 1ml 5UI	H	2,07	0,94	0,34 (0,16)
Ossitocina	Syntocinon ev im 6 f. 5UI	H	2,07	0,94	0,34 (0,16)
Metilergometrina	Metilergometrina** 10 f. 0,2 mg	A	4,60		0,46
Metilergometrina	Methergin 6 f. 0,2 mg	A	2,94		0,49
Carbetocina	Duratocin 100 µg 5 f.	C	300,00		60,00

* prezzo al pubblico Fonte dati FARNADATI CFO aggiornato a settembre 2010.

** farmaco equivalente

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
☒ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Dalla documentazione scientifica esaminata non emerge una maggiore efficacia della carbetocina rispetto all'ossitocina e inoltre il costo è molto più elevato.

9. BIBLIOGRAFIA

1. J. Dansereau et al. – Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section – Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 189, No 3 part 1, p. 670;
2. F. Borruto et al. – Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after caesarean section: a randomized clinical trial – Arch. Gynecol. Obstet. February 2009;
3. Boucher 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 – Journal of Perinatology vol. 18, No 3, 1998, 202-207;
4. Werner Rath – Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin – European J. of Obstet. & Gynecol. And Reproductive Biology 147 (2009) 15-20;
5. SR. Barton et al. – The safety and efficiency of carbetocin to control uterine bleeding following caesarean section – Prenat. Neonat. Med. 1996; 1: 185;
6. LL. Su et al – Oxytocin agonist for preventing postpartum haemorrhage – Cochrane Database Syst Rev 2007.