

EVALUACION FARMACOECONOMICA CON MODELIZACION COMPARANDO 2 ESQUEMAS TERAPEUTICOS CON CARBETOCINA Y OXITOCINA PARA LA PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA POSTPARTO POR CESÁREA (LIMA- PERU)

Indacochea Sonia MD (1) , Rubio Richard MD (2), Martin Carlos Dr (3)

(1) Médico Internista. Magister en Farmacoeconomía y Economía de la Salud. Médico Asistente del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Presidenta de ISPOR PERU Lima (Perú).

(2) Médico Internista. Maestría en Epidemiología Clínica. Médico Asistente del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins Lima (Perú).

(3) Director de la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Universidad Francisco de Vitoria Madrid (España).

INTRODUCCIÓN

La hemorragia postparto es una de las principales causas de mortalidad materna tanto en los países en desarrollo como en los desarrollados. Según la OMS, Cada día mueren en todo el mundo unas 800 mujeres por complicaciones relacionadas con el embarazo o el parto. Así mismo , se estima que la hemorragia postparto severa se presenta en alrededor del 11% de las mujeres que tiene parto de un nacido vivo (1).

En el Perú, en el año 2015 se produjeron 414 muertes maternas y aproximadamente el 42 % es debido a hemorragia (16). Durante el año 2014, en el Seguro Social de salud del Perú (ESSALUD) se reportaron 49 muertes maternas, representando un 11% de las muertes maternas del país. La hemorragia uterina es la tercera causa de muerte materna en ESSALUD, puede presentarse hasta en un 10% del total de partos, 4% corresponden a partos vaginales y 6% a cesáreas (17).

El riesgo de hemorragia postparto es mucho mayor para las mujeres sometidas a cesárea, en particular en los países en desarrollo donde la mayoría de las operaciones se llevan a cabo como un procedimiento de emergencia (2) .En la mayoría de los casos, la atonía uterina es responsable de la aparición de sangrado excesivo durante o después del parto (3). Las mujeres, además, se ven expuestas a los riesgos derivados de transfusiones masivas y a consecuencias como la realización de cirugías radicales como la histerectomía (4).

Múltiples revisiones sistemáticas han demostrado que el uso de agentes uterotónicos de forma profiláctica reduce de forma significativa el riesgo de hemorragia posparto (5). El medicamento más utilizado y estudiado con este propósito es la oxitocina y, actualmente, la OMS recomienda el uso de la misma para el manejo del tercer estadio de la labor de parto (6).

Desde hace algunos años, las opciones farmacológicas para la prevención de la hemorragia posparto han sido exploradas, entre ellas, la de carbetocina un agonista de oxitocina. La carbetocina es un análogo de oxitocina sintética de acción prolongada con una media vida de 40 minutos. A los dos minutos de administración endovenoso, tiene la capacidad de generar contracciones uterinas tetánicas que duran por seis minutos. Estas contracciones tetánicas son seguidas por otros más rítmicos por aproximadamente una hora (7, 8).

En un estudio del 2004, se encontró que el uso de 100 mg de carbetocina IM era igual de efectivo que una dosis de 10 u. de oxitocina, con una menor necesidad de intervenciones uterotónicas (9).

La Carbetocina está indicado para la prevención de la atonía uterina después del parto por cesárea en la anestesia espinal o epidural en 23 países. Sin embargo, aún no está aprobada por la FDA para su uso en parto vaginal. Su uso en el parto por cesárea es apoyada por la publicación inicial de los resultados de dos ensayos clínicos controlados (10,11). El primer estudio de Montreal (Canadá) fue un estudio de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, la comparación de eficacia y seguridad de carbetocina y uterotónico oxitocina en 57 mujeres sometidas a cesárea electiva. Una sola inyección intravenosa de 100 mg carbetocina siguiente a la expulsión de la placenta fue al menos tan eficaz como la infusión de 32,5 UI de oxitocina por vía intravenosa durante 16 horas en el grupo control en la pérdida de sangre intraoperatoria. No se observaron diferencias significativas en la pérdida sanguínea media entre los grupos de tratamiento. Además, un número significativamente menor mujeres del grupo de carbetocina (53%) que en el grupo de oxitocina (79%) tuvieron pérdida de sangre de 200 ml ($p = 0,041$) (10).

El segundo estudio fue un grupo paralelo más grande, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, ensayo multicéntrico canadiense, comparando la eficacia y seguridad de carbetocina y la oxitocina en 694 mujeres al someterse a una cesárea electiva. Una única dosis de 100 mg intravenosa de carbetocina fue más eficaz en la prevención de la atonía uterina que un bolo intravenoso 5 UI de oxitocina seguido de una infusión intravenosa de 20 UI durante 8 horas. El uso de oxitócicos adicionales para la prevención de la atonía uterina (resultado primario) fue de 4,7% y 10,1%, respectivamente ($p < 0,05$) con odds ratio de fracaso del

tratamiento que requiere intervención con oxitócico fue de 2,03 veces mayor con oxitocina vs carbetocina (IC del 95% = 1.1 a 2.8) (11).

En otro estudio, publicado por Borruto y col. la carbetocina hace posible obtener, con una sola inyección IV, resultados equivalentes a los de la oxitocina en el mantenimiento de la tonicidad uterina y la limitación de las pérdidas de sangre, en los periodos peri y post-operatorios durante un parto por Cesárea. La efectividad de carbetocina consiste, gracias a su larga vida media, en una inyección única, mientras que la oxitocina requiere inyecciones repetidas o una perfusión de varias horas, con una variabilidad de las dosis administrada (12).

En 2010, Attilakos y col. Publicaron un ensayo clínico doble ciego aleatorizado en un único centro de estudio, las mujeres se asignaron al azar para recibir ya sea carbetocina 100 g. o oxitocina 5 UI por vía intravenosa después de la entrega del bebé. La atención perioperatoria fue normal y el uso de oxitócicos adicionales fue a discreción del obstetra. Se observó que carbetocina se asoció con una reducción del uso de oxitócicos adicionales. No está claro si esto puede reducir las tasas de hemorragia postparto (PPH) y transfusiones de sangre (13).

En el 2012, los datos de estos estudios se agruparon para determinar un efecto general del tratamiento en un meta-análisis con el objetivo de determinar si carbetocina es tan eficaz como los agentes uterotónicos convencionales para la prevención de la PPH. Se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios sobre este tema y realizó un metanálisis con el fin de evaluar la eficacia y la seguridad de carbetocina en la prevención de la PPH. La evidencia actual muestra que carbetocina reduce significativamente la necesidad de uterotónicos adicionales y la necesidad de masaje uterino en comparación con el placebo y oxitocina en mujeres sometidas a parto por cesárea (14).

El mejor tratamiento de la hemorragia post parto es sin duda su prevención. La prevención se debe realizar en forma sistemática en todos los partos, existan o no factores de riesgo.

Una vez demostradas la eficacia y la seguridad de una alternativa, es necesario evaluar su eficiencia en cuanto a costes y beneficios, para poder optimizar el uso de los recursos sanitarios y el acceso de los pacientes a las terapias más eficientes.

Del Angel-García en 2006 en México realizó el primer estudio que compara el costo-efectividad de carbetocina y oxitocina de manera profiláctica tras la cesárea, y los resultados mostraron que el costo medio por mujer fue significativamente menor en el tratamiento con carbetocina en comparación con el tratamiento con

oxitocina. El estudio sólo se publica en forma de un resumen y hay datos incompletos para su análisis (15).

Ante una escasez de datos sobre costo-efectividad de carbetocina se necesita más investigación para hacer frente a esta importante cuestión, motivo del presente estudio.

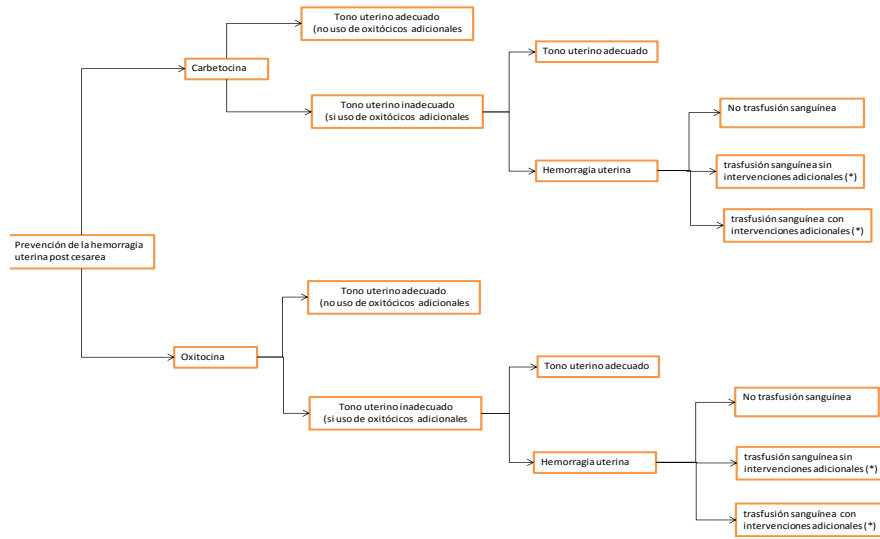
El objetivo del presente estudio es determinar la costo-efectividad de la terapia con carbetocina comparada con la terapia de oxitocina en la prevención de la Hemorragia postparto por cesárea evaluando los resultados obtenidos en la literatura con respecto a los costes obtenidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati de Lima durante el año 2015.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se compararon las alternativas evaluadas en el metaanálisis de Cochrane "Carbetocina para prevenir hemorragia postparto ": Carbetocina y Oxitocina (14).

Los resultados clínicos fueron obtenidos de los estudios del metaanálisis que comparaban el uso de carbetocina versus oxitocina en la prevención de la hemorragia uterina post cesárea (The Cochrane Library, 2012) y de la bibliografía adicional contenida en el presente informe (18) (21).

Con esta información se elaboró el siguiente árbol de decisiones:



(*) histerectomía

Los costos directos fueron proporcionados por la Oficina de Contabilidad y Costos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, extraídos principalmente del sistema SAP R/3 y corresponden al año 2015.

Se consideraron los siguientes costos para el procesamiento de la información

ITEM	COSTO UNITARIO EN NUEVOS SOLES	COSTO CONSIDERADO EN NUEVOS SOLES
trasfusión sanguínea	321.567	643.134
costo de materiales kit clave roja	223.08	223.08
costo oxitócicos adicionales	16.67	16.67
Oxitocina	0.85	0.85
Misoprostol	2.25	2.25
Ergometrina	0.40	0.4
Duratocin (carbetocina)	62.07	62.07
Atropina	0.25	0.25
histerectomía (*)	2845.01	2845.01

Es de resaltar que los costos de los medicamentos considerados fueron extraídos del Observatorio de Productos Farmacéuticos (DIGEMID-MINSA), se consideró el precio mínimo de los diferentes productos para el sector público, con excepción de la oxitocina que en la que se pudo calcular el promedio del sector público (por que en la web del Observatorio se encontraba en precio mínimo y el máximo disponibles a diferencia de los otros medicamentos) el cual fue S/ 0.825. El costo de la Carbetocina fue proporcionado por la distribuidora del producto en el Perú (Biopas) S/ 62.5 (todos los costos incluyen IGV). Se han considerado las dosis de oxitocina consideradas en el trabajo de Boucher (8) (6.5 ampollas) para la prevención de la hemorragia uterina.

Para costear los insumos requeridos en las transfusiones sanguíneas se realizó una entrevista con el médico responsable del Banco de Sangre. De igual manera se procedió para determinar los insumos requeridos para control de hemorragia uterina (Kit de clave roja de la Guía de Práctica Clínica de Manejo de la hemorragia de la segunda mitad del embarazo y postparto - ESSALUD 2014). Se han considerado en promedio 2 transfusiones sanguíneas para controlar una hemorragia uterina.

Los costes incluidos en el modelo fueron aquellos derivados del uso de medicamentos así como los costes de las intervenciones ante hemorragias e hysterectomías.

La perspectiva de este estudio fue la del pagador.

El horizonte temporal fue de un año (2015) para el cálculo de los años de vida ajustados por calidad (AVAC). No es dispone en el país del umbral costo efectividad para las intervenciones sanitarias.

Los resultados del modelo (21) (22) se proporcionan de manera determinística mediante el ratio coste efectividad incremental (ICER). Posteriormente se realizaron una serie de análisis de sensibilidad para determinar el efecto de la incertidumbre acerca de los parámetros y acerca de la estructura. En primer lugar se realizó un análisis de sensibilidad univariante aumentando y disminuyendo un 10 % los costes utilizados en el modelo para ver cómo cambia el resultado (ICER). En segundo lugar se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico donde a cada parámetro se le asigna una distribución de probabilidad y de manera aleatoria se toma un valor de esta distribución. Este proceso se repite 1000 veces y se toma el valor promedio del ICER. De esta manera se comprueba si la incertidumbre (variabilidad) de los parámetros utilizados en el modelo provocan cambios en el resultado. (CARLOS: FAVOR EXPLICAR CON MAYORES DETALLES LA

Comentado [CMS1]: El modelo es el nuestro así que estas referencias no tienen sentido aquí

METODOLOGIA: ESCENARIOS DE SIMULACION, ETCETC). HEMOS INCLUIDO LA REFERENCIA 21 Y 22 QUE TU INCLUISTE EN LOS MODELOS.

Se utilizó el programa Excel versión 2013 para el ingreso de la data y procesamiento de la información según modelo del árbol de decisión considerado.

RESULTADOS

Los pacientes que recibieron Carbetocina requieren significativamente menos uterotónicos adicionales que los que recibieron Oxitocina (RR: 0,64, IC del 95%: 0,51 a 0,81) (14).

La tabla N°1 muestra los resultados de la evaluación, donde claramente la carbetocina tienen menos hemorragias, menos transfusiones, por tanto, con menores costes asociados a estas intervenciones. **De igual manera genera mayor número de AVAC s.** El ICER resultante es de S/. 49,918 por AVAC.

CARLOS: LA DIFERENCIA DE AVAC ES MINIMA 833.88 – 832.86, SE JUSTIFICA ESPECIFICARLA?. La diferencia es mínima porque el número de mujeres con problemas de salud graves ,que son aquellos con una utilidad baja, es muy pequeño, mirad el número de transfusiones.

Tabla 1. Resultado determinístico del modelo

	Carbetocina	Oxitocina
Hemorragias	3.398	13.729
Transfusiones	0.072	0.363
Coste Hemorragia	S/. 758.06	S/. 3,062.64
Coste Transfusión	S/. 93.91	S/. 808.25
Costes totales	S/. 64,369.54	S/. 13,306.13
Total AVACs	833.88	832.86

El análisis univariante mostró que el costo de la carbetocina es un parámetro relevante en el modelo pudiendo hacer que el resultado cambie solo con una variación del 10% en el parámetro del caso base (figura 1). Tal y como se aprecia en la figura 1, cuando se varía el precio de la carbetocina ($\pm 10\%$), el ICER aumenta o disminuye un 12% sin cambiar el sentido del resultado, es decir no cambia a favor de la oxitocina. El resto de parámetros no varían el resultado (ICER) más de un 1%. Carlos: podrías especificar que significa esto? ENTENDEMOS QUE SIGNIFICA QUE NO VARIAN MUCHO Y QUE ESO ES BUENO PARA ESTUDIO. esto deberíamos ponerlo en un párrafo adicional.

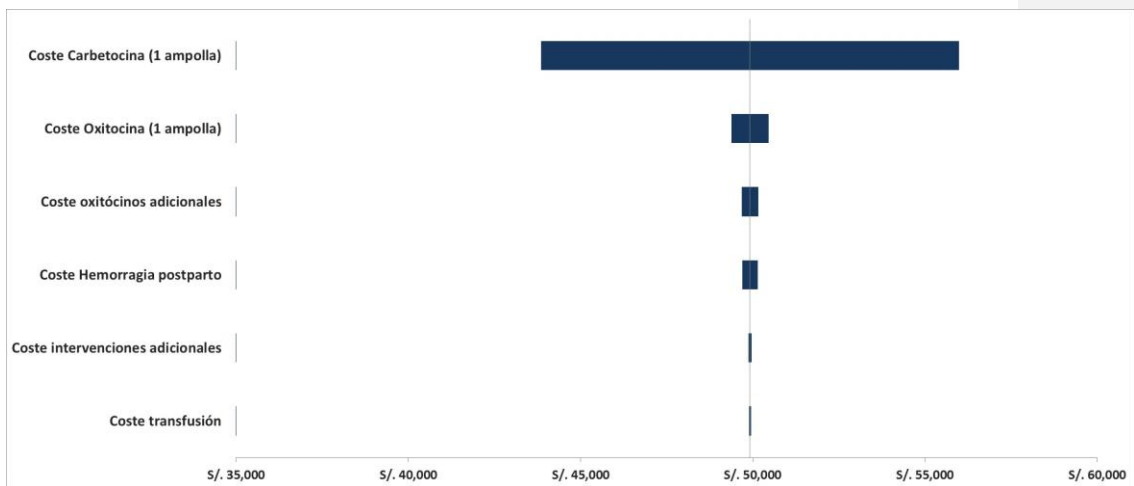


Figura 1. Diagrama de tornado para el análisis univariante.

Tras este análisis se realizó otro para ver el cambio en el resultado dependiente de la relación entre el costo de la oxitocina y el costo de la carbetocina (costo carbetocina/costo oxitocina). Se tomaron los costos de estos dos medicamentos de otros estudios realizados en Colombia y en Reino Unido para estudiar el ratio y su relación con el ICER. Este análisis se puede ver en la figura 2.). Tal y como se aprecia en la figura, cuando el coste de la carbetocina baja en relación al de la oxitocina, el ICER disminuye. Esto significa que en situaciones donde la oxitocina es mas costosa, el precio de la carbetocina puede ser más elevado y ofrecer un ICER favorable a la carbetocina, sin embargo en situaciones donde la oxitocina es poco costosa (en el Perú por ejemplo) el precio de la carbetocina no puede ser elevado ya que el ICER aumenta considerablemente. Carlos: podrías especificar

en un párrafo adicional la interpretación de esto. entendemos a al bajar el costo de carbetocina mejora el ICER

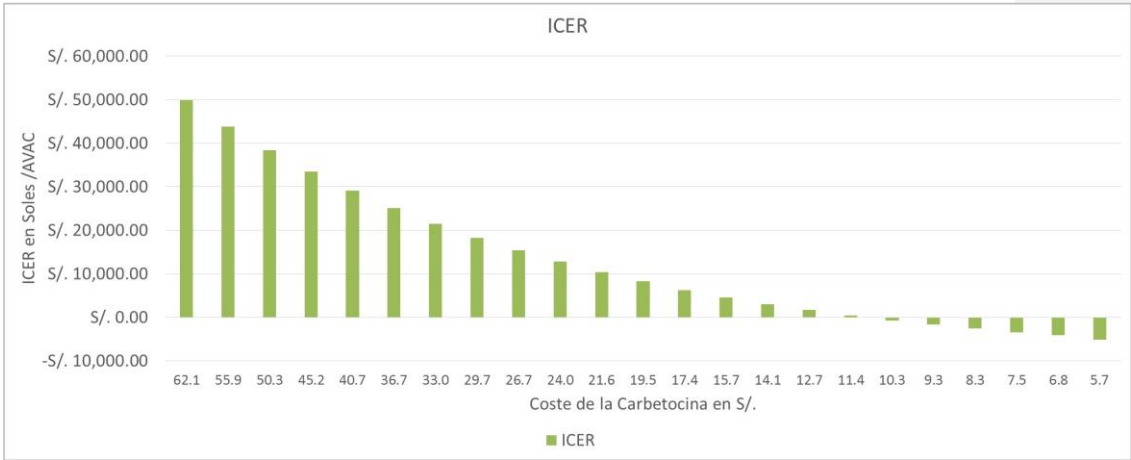
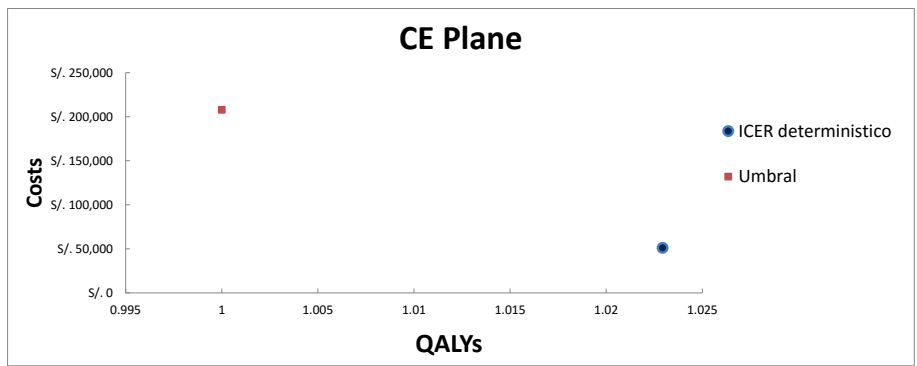


Figura 2. Relación entre el ratio carbetocina/oxitocina (eje horizontal) y el ICER en el modelo (eje vertical).

Carlos sugerimos incluir el plano costo efectividad para que sea notorio el ICER debajo del umbral incluido en el modelo versión 8. te parece???? Yo no lo incluiría porque el umbral lo hemos decidido nosotros!!!! Y no hay justificación según me comentaste



DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que la terapia con carbetocina comparada con la terapia de oxitocina en la prevención de la Hemorragia postparto por cesárea, se asocia con un ICER de S/. 49,918 por AVAC. Carlos: con que lo comparamos para definir si esta bien o no? nosotros seguiremos buscando esta información en Colombia o Chile. Te pedí información sobre el umbral y me comentaste que no había nada, tan solo el artículo que hablaba de la manera de calcular que tiene la WHO pero que no era adecuado para países en vías de desarrollo. No hay nada con que comparar salvo que utilicéis los umbrales de otros países como UK (25,000 £/QALY, USA 90,000\$/QALY, España 25,000 €/AVAC...)

Sin embargo, el total de costos es mucho mayor debido al elevado coste de la carbetocina en relación con la oxitocina (73 veces).

El análisis de sensibilidad probabilístico (PSA), nos indica que la carbetocina continúa teniendo menos eventos (hemorragias y transfusiones) y por tanto menos costos y la misma situación que en el resultado determinístico en referencia a los costos totales. Sin embargo, debido a la incertidumbre alrededor de los datos de utilidad, el ICER del PSA es de S/. 119,178 por AVAC, resultando la carbetocina más eficiente que la oxitocina, el 51.7 % de las iteraciones con un umbral de aceptación de S/ 207,800 por AVAC. (30,000 \$).

Carlos: no esta clara la redacción de los resultados de ICER, quizá podrías explicar la diferencia de los dos valores S/ 49,918 por AVAC y el de S/ 119,178 por AVAC para mejor comprensión de los lectores que no son expertos en el tema y entendemos que umbral que escogiste es S/ 207,800 o \$ 30,000 y que estamos debajo del umbral. (OJO: S/ 207,800 NO CORRESPONDEN A \$30,000 DOLARES EN EL PERU) Creo que con la explicación de como se ha calculado el PSA, ahora está claro.

Estudios similares realizados en Canadá (19) , Colombia (20) y México (15), demuestran que el uso de carbetocina es una intervención costo efectivo para la prevención de hemorragia postparto en cesáreas.

CONCLUSIONES

La Carbetocina es un medicamento de efectividad y seguridad clínica demostradas que además es costo efectivo cuando se compara con la Oxitocina en la prevención de la hemorragia uterina en los partos por cesárea, lo cual permite evitar uso de uterotónicos adicionales, uso de medicamentos para controlar sangrado, trasfusiones sanguíneas y la posibilidad de histerectomía en casos extremos. Sin embargo el coste por AVAC es elevado desde el punto de vista de umbrales de aceptación de otros países.

CONFLICTO DE INTERESES

Este trabajo está financiado por Laboratorios Ferring.

RECOMENDACIONES

El precio de la Carbetocina para el sector público en el Perú es 73 veces más que el precio de la Oxicotocina, lo cual ha hecho muy difícil demostrar su costo efectividad.

País	Precio Amp. Carbetocina	Precio Amp. Oxicotocina	Ratio	Fuente
Colombia	\$ 34.39	\$ 5.10	6.74	Cáceres et al.
UK	17.64 LE	0.86 LE	20.51	Attilakos et al
Ecuador	\$ 25.6	\$ 0.15	170.66	Rodrigo Enriquez y col.
Perú	S/ 62.07	0.85	73.02	Estudio actual

Por tanto, el Laboratorio Ferring tendría que replantear el precio a cual ofrece el producto en las instituciones públicas del país para poder posicionarse en el mercado y en los petitorios de las instituciones públicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abou-Zahr C . The global burden of maternal death and disability. British medical bulletin 2003;67:1-11.
2. Ozumba BC, Ezegwui HU. Blood transfusion and caesarean section in a developing country. J Obstet Gynecol 2006;26:746-8.
3. World Health Organization. Global estimates of maternal mortality for 1995: results of an in-depth review analysis and estimation strategy (statement). Geneva: World Health Organization; 2001.
4. M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. BMJ. 2001;322:1089-93. Epub 2001/05/05.

5. Cotter AM, Ness A, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4.
6. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NN, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, et al. The WHO multicentre double-blind randomized controlled trial to evaluate the use of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet*. 2001;358:689—95.
7. Hunter DJ, Schulz P, Wassenaar W. Effect of carbetocin, a long acting oxytocin analog on the postpartum uterus. *Clin Pharmacol Thera*. 1992;52:60–67.
8. D. Cordovani, J. C. A. Carvalho, M. Boucher and D. Farine Carbetocin for the Prevention of Postpartum Hemorrhage
9. Boucher M, Nimrod CA, Tawagi GF, Meeker TA, Rennicks White RE, Varin J. Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004;26:481—8.
10. Boucher M, Horbay GLA, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M, Wassenaar W. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatol* 1998;18:202–7.
11. Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, Doran TA, Lange IR, Luther ER, et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after caesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:670-6.
12. Franco Borruto • Alain Treisser • Ciro Comparetto. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial . *Arch Gynecol Obstet* (2009) 280:707–712 .
13. G Attilakos, a D Psaroudakis, a J Ash, a R Buchanan, a C Winter, a F Donald, a LP Hunt, b T Draycotta. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomized trial. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010;117:929–936.
14. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4.

15. Del Angel-Garcia 2006 {published data only} Del Angel-Garcia G, Garcia-Contreras F, Constantino Casas P, Nevarez-Sida A, Lopez-Gonzalez N, Garcia Constantino M, et al. Economic evaluation of carbetocin for the prevention of uterine atony in patients with risk factors in Mexico. *Value in Health* 2006;9(6):A254.
16. Sistema de vigilancia epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología . MINSA – Perú.
17. Guía de práctica clínica basada en evidencias: manejo de la hemorragia de la segunda mitad del embarazo y postparto. ESSALUD 2014.
18. Holleboom CA, van Eyck J, Koenen SV, Kreuwel IA, Bergwerff F, Creutzberg EC, Bruinse HW. Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Jun;287(6):1111-7.
19. Sandra Iczkowitz, Maude Laberge, Peter Coyte . Carbetocin vs Oxytocin for Prevention of Uterine Atony after Caesarean Section: A Meta-Analysis and Economic Evaluation. Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, 2Ferring Inc.
20. Cáceres LA, Rueda C, Caicedo A. Costo efectividad de Carbetocina comparada con Oxitocina para prevenir hemorragia postparto por atonía uterina en pacientes con factores de riesgo.
21. O'Sullivan AK, Thompson D, Chu P, Lee DW, Stewart EA, Weinstein MC. Cost-effectiveness of magnetic resonance guided focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Jan;25(1):14-25.
22. Fawsitt CG, Bourke J, Greene RA, Everard CM, Murphy A, Lutomski JE. At what price? A cost-effectiveness analysis comparing trial of labour after previous caesarean versus elective repeat caesarean delivery. *PLoS One*. 2013;8(3):e58577.

