

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI LEVONORGESTREL G03AC03**

**(Mirena®)**

**Presentata da** Dott.ssa E. Coccolone, Ostetricia e Ginecologia P.O. SS. Trinità ASL 8 Cagliari

**In data** luglio 2009

**Per le seguenti motivazioni:**

*La menorragia è una mestruazione abbondante caratterizzata da perdite ematiche rilevanti, tali da determinare dopo pochi cicli mestruali una condizione di anemia, con bassi livelli di emoglobina e ferritinemia, pericolosa e fortemente invalidante. Mirena, unico dispositivo intrauterino medicato al levonorgestrel, è una soluzione terapeutica efficace e ben tollerata, ed offre una possibilità terapeutica risolutiva nel tempo rappresentando una reale alternativa farmacologica ad interventi chirurgici demolitivi come l'isterectomia o l'ablazione endometriale che oltre a rappresentare un costo rilevante per il SSN pregiudicano spesso la qualità di vita e la fertilità della paziente. L'uso di Mirena con l'indicazione specifica per la menorragia può essere una nuova ed efficace scelta del trattamento della menorragia in grado di offrire un'alternativa meno invasiva all'isterectomia e all'ablazione endometriale totale.*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

La menorragia è una mestruazione abbondante caratterizzata da perdite ematiche rilevanti ( $\geq 80$  ml di sangue per ciclo mestruale) tali da determinare dopo pochi cicli mestruali una condizione di anemia, con bassi livelli di emoglobina e ferritinemia. Inoltre queste perdite ematiche abbondanti possono essere associate a dolore e incidono fortemente sulla qualità della vita delle pazienti.

**2. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

Autorizzazione all'immissione in commercio nazionale 16/1996 del 19.11.1996.

**Indicazioni**

Contraccezione, menorragia idiopatica (perdita eccessiva di sangue durante la mestruazione), la prevenzione dell'iperplasia endometriale (eccessivo accrescimento della mucosa dell'utero) durante la terapia ormonale sostitutiva con estrogeni.

**Somministrazione**

Viene inserito nella cavità uterina. Una singola applicazione è efficace per un periodo di 5 anni. Il rilascio medio di levonorgestrel è di circa 14 mcg/24 ore per un periodo di 5 anni.

**3. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

La gestione della menorragia attualmente si avvale di terapie farmacologiche o di interventi chirurgici.

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

Le terapie farmacologiche attualmente utilizzate sono costituite da FANS (acido mefenamico), da antifibrinolitici (acido tranexamico), da danazolo, da progestinici (noretisterone acetato) da associazioni contraccettive orali, da analoghi del GnRH (tabella 1 ).

L'alternativa alle terapie farmacologiche è costituita da interventi chirurgici demolitivi quali ablazione o resezione endometriale e isterectomia che possono compromettere la fertilità della donna.

Principio attivo	Efficacia (riduzione % della perdita ematica rispetto al vaseline)	Effetti collaterali	Referenza
Acido mefenamico	20-50%	Intolleranza gastrica, nausea, vomito, broncospasmo	Cameron 1992, Reid P. et al. 1991
Acido tranexamico	47-54%	nausea, vomito, diarrea, occasionali disturbi della visione dei colori	Higham et al. 1991
Progestinico orale per 21 giorni	30-50%	Gonfiore, ritenzione di liquidi, tensione mammaria, incremento ponderale, nausea, capogiri, cefalea, depressione, acne, rash cutanei, irsutismo, alopecia	Fraser 1990
Levonorgestrel sistema a rilascio uterino	74-97%	Sanguinamenti intermestruali nei primi tre cicli	Steward et al 2001, Lethaby et al. 1999
Progestinico a lunga durata d'azione	50-66% delle pazienti sperimentano amenorrea tra il primo e il secondo anno di utilizzo	Irregolarità mestruali, incremento ponderale, secchezza vaginale, libido ridotta, modificazioni dell'umore	Bhatena 2001
Contraccettivo orale di associazione	43%	Nausea, vomito, cefalea, tensione mammaria, sanguinamento alla sospensione, incremento ponderale	Fraser 1991
Danazolo	49,7%	Crampi muscolari, affaticamento, incremento ponderale, ritenzione di liquidi, atrofia mammaria, acne, cute grassa, irsutismo, vaginite atrofica	Coulter et al. 1995
Analoghi del GnRH	>90%	Vampate di calore, sudorazioni notturne, secchezza vaginale, dispareunia e perdita della libido, perdita di osso	Khastgir et al. 1999

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Studi di confronto con altre terapie farmacologiche:

Dalla ricerca bibliografica effettuata è risultata una revisione sistematica Cochrane aggiornata ad agosto 2005 che ha l'obiettivo di confrontare efficacia nella riduzione della menorragia e la compliance del trattamento con

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

farmaci progestinici (progesterone o levonorgestrel) somministrati per via orale e attraverso un sistema di rilascio intrauterino.

La revisione ha riguardato donne in premenopausa escludendo quindi gli RCT che coinvolgevano donne con sanguinamento postmenopausale, intermestruale o irregolare o donne in cui la menorragia era dovuto a patologie in corso. Non è stato reperito alcuno studio di confronto di LNG-IUD con placebo.

Sono stati esaminati tre RCTs di **confronto con terapie farmacologiche**:

- LNG-IUD vs noretisterone (NET) orale somministrato a cicli (giorni 5-26 del ciclomestruale) dove il dispositivo intrauterino si è dimostrato più efficace nella riduzione del sanguinamento mentre la percentuale di pazienti soddisfatte del trattamento è risultata uguale nei due gruppi e una percentuale importante (77% vs 22%) di pazienti trattate con LNG-IUD si è dichiarata intenzionata a proseguire il trattamento;
- LNG-IUD vs terapia farmacologia preesistente in pazienti con intervento di isterectomia già programmato. Nelle donne trattate con il dispositivo intrauterino tutti i parametri riguardanti la qualità della vita risultavano statisticamente migliori, inoltre, dopo 6 mesi di terapia, una percentuale maggiore di donne ha cancellato l'intervento di isterectomia;
- LNG-IUD vs acido mefenamico (6 cicli), l'end point era la riduzione della sanguinamento e la differenza nella perdita ematica era statisticamente a favore del trattamento con LNG senza evidenziare differenze sull'incidenza di effetti collaterali.

A conclusione della revisione gli autori concludono sostenendo che il sistema di rilascio intrauterino di levonorgestrel è più efficace del noretisterone somministrato per 21 giorni nel trattamento della menorragia. Le donne trattate con questo sistema intrauterino presentano maggiori effetti avversi come spotting intermestruale e tensione mammaria, ma sono più soddisfatte e desiderose di continuare il trattamento.

La revisione Cochrane ha individuato e analizzato 6 RCTs che hanno confrontato **L' LNG-IUD vs terapie chirurgiche** (resezione endometriale e isterectomia), di cui 5 RCTs vs resezione endometriale (2 vs resezione transcervicale e 3 vs ablazione termica) e 1 vs isterectomia. In particolare sono stati evidenziati i seguenti risultati:

- in uno studio prospettico, in aperto, controllato per gruppi paralleli (Crosignani et al. 1997), è stato confrontato LNG-IUD vs resezione endometriale con l'obiettivo di valutare l'effetto sul sanguinamento mestruale, la soddisfazione della paziente e la qualità della vita in donne menorragiche durante 12 mesi. Sono state arruolate 69 donne in fase premenopausale. Le donne sono state valutate al baseline e successivamente a 6 e 12 mesi attraverso esami clinici ginecologici erano eseguiti bimestralmente per le variazioni ematiche. A 12 mesi il risultato è stato il seguente: la perdita ematica era ridotta nel 79% dei casi del gruppo con LNG-IUD e nel 89% di pazienti sottoposte a resezione endometriale. Il livello di soddisfazione delle pazienti era dell'85% nel gruppo con il dispositivo intrauterino e del 94% nel gruppo resezione endometriale mentre la percezione della qualità della vita non era significativamente differente nei due gruppi;

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

- in un altro studio (Lahteenmaki et al. 1998) sono state randomizzate 50 donne e l'outcome era la proporzione di donne che hanno cancellato l'intervento chirurgico programmato di isterectomia. Dopo sei mesi di trattamento il 64,3% delle donne trattate con il dispositivo intrauterino e il 14,3% del gruppo di controllo hanno cancellato l'intervento di isterectomia programmato ( $p<0.001$ );
- in un ulteriore studio sono state randomizzate 236 donne (Hurskainen et al. 2001), è stata confrontata l'efficacia LNG-IUD vs isterectomia attraverso la misurazione della perdita di sangue durante la mestruazione e la misurazione della qualità della vita nei dodici mesi successivi al trattamento. Nel gruppo assegnato a LNG-IUD solo il 20% è stata sottoposta ad isterectomia mentre l'68% ha continuato ad usare il dispositivo per 12 mesi. Non ci sono state significative differenze di percezione di qualità della vita nelle donne trattate con il dispositivo e in quelle sottoposte a isterectomia anche se le donne sottoposte a isterectomia hanno sofferto meno dolore. Lo studio sottolinea come però i costi per le donne sottoposte a isterectomia sono tre volte superiori rispetto alle donne con LNG-IUD;
- Nello studio Barrinton et al. 2003 l'obiettivo è stato confrontare l'efficacia dell'ablazione termica endometriale e il LNG-IUD nella gestione della menorragia. La conclusione è stata che non ci sono differenze significative sulla qualità della vita delle pazienti con il trattamento chirurgico o farmacologico, hanno efficacia sovrapponibile ma la terapia con LNG-IUD è risultata associata a costi più bassi dell'isterectomia in valutazioni a 1 e 5 anni.

Gli autori della revisione sistematica hanno concluso che "il sistema di rilascio intrauterino di levonorgestrel è più efficace del noretisterone somministrato ciclicamente per 21 giorni nel trattamento della menorragia. Le donne trattate con questo sistema presentano maggiori effetti avversi legati al trattamento progestinico come lo spotting intermestruale e tensione mammarie, la riduzione di perdite ematiche è minore con LNG-IUD ma non è associata ad una minore soddisfazione da parte delle pazienti. Rispetto alle donne trattate con resezione transcervicale, quelle trattate con LNG-IUD sperimentano maggiori effetti indesiderati di tipo progestinico che però non peggiorano la loro qualità di vita".

Inoltre una recente linea-guida NICE sul trattamento della menorragia idiomatica raccomanda come prima scelta di trattamento farmacologico il sistema di rilascio intrauterino di levonorgestrel.

Uno studio di valutazione economica di confronto dei costi tra il dispositivo intrauterino e gli interventi di isterectomia o ablazione endometriale, condotto sulla comparazione delle tariffe attualmente previste per le strutture sanitarie operanti all'interno del SSR (Regione Lombardia), ha evidenziato un notevole risparmio con l'uso del LNG-IUD.

Il modello dello studio prevede che su 1000 pazienti di 40 anni di età inizialmente trattate con il dispositivo solo 560 arrivino all'età di 52 anni senza avere interrotto il trattamento. Le restanti 440 paziente vengono sottoposte ad intervento di ablazione endometriale e/o isterectomia nel corso dei 12 anni intercorrenti tra il primo inserimento del dispositivo e la menopausa collocata al termine del cinquantaduesimo anno di età. Il costo delle strategie chirurgiche è pari a 2.594,75 euro per isterectomia e a 2523,41 euro per ablazione endometriale, indipendentemente dall'età della paziente, pertanto il risparmio calcolato attribuibile all'uso di LNG-IUD è pari in confronto con l'isterectomia a euro 826,69 nelle donne di 40 anni, a euro 1.189,23 nelle donne di 45 anni ed a

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

euro 1.686,49 nelle donne di 50 anni, per l'ablazione endometriale e a euro 481,24 nelle donne di 40 anni, euro 822,30 nelle donne di 45 e 1.328,52 nelle donne di 50 anni. E' opportuno però segnalare che il modello utilizzato presenta delle criticità relative alle percentuali di interventi chirurgici effettuati nelle pazienti trattate in prima istanza con LNG-IUD e al fatto che la paziente dopo fallimento terapeutico viene destinata indifferentemente a intervento chirurgico di isterectomia o ablazione endometriale.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Levonorgestrel dispositivo intrauterino ha dimostrato una efficacia clinica superiore ai trattamenti farmacologici tradizionali.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il sistema intrauterino di levonorgestrel ha dimostrato efficacia maggiore rispetto alla terapia farmacologia tradizionale (v. tabella 1) e può costituire un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata, risolutiva nel tempo. E' da considerarsi in caso di fallimento delle altre opzioni farmacologiche un'importante alternativa ad interventi chirurgici come l'isterectomia o l'ablazione endometriale, consentendo la conservazione della capacità riproduttiva della paziente e un risparmio di risorse per il SSN.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il sistema di rilascio intrauterino di levonorgestrel è un farmaco classificato in fascia C, il cui costo al pubblico è euro 198,07 per 5 anni di terapia (banca dati FARMADATI aggiornamento del 12.02.2009), l'acquisto tramite le strutture sanitarie potrebbe avere un costo inferiore di almeno il 50%.

I costi per i trattamenti farmacologici tradizionali sono i seguenti:

Trattamento farmacologico	Costo per mese di terapia (euro)
LNG-IUD	1,5
Contraccettivo orale combinato	4,6-13,20
Progestinico orale per 21	2,25-10,3
Ac. Tranexamico	2,5-5
Ac. Mefenamico	3,20
Danazolo	5-20
Analoghi del GnRh	50-150
<b>Trattamento chirurgico</b>	
Isterectomia	
Ablazione endometriale	

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

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

*“esclusivamente per l'indicazione menorragia idiopatica” e con monitoraggio per un anno.*

### MOTIVAZIONI

Il Levonorgestrel IUD ha dimostrato una efficacia maggiore rispetto alle terapie farmacologiche tradizionali e rappresenta un'opzione terapeutica importante in riferimento all'intervento chirurgico nelle donne ancora in età fertile.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. – Progesterone or progestin-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005. Issue 4. art. No CD002126. DOC 10.1002/14651858.CD002126 pub. 2
2. Crosignani P.G., Vercellini P., Mosconi P., Oldani S., Cortesi I., De Giorni O. – Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device Versus Hysteroscopic Endometrial Resection in the Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding – Obstetrics & Gynecology vol 90, n. 2 august 1997;
3. Lähteenmäki P., Haukkamaa M., Puolakka J., Riikonen U., Sainio S., Sauvisaari J., Nilsson C.G. – Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy – BMJ vol. 316, 11 aprile 1998;
4. Hurskainen R., Teperi J., Rissanen P., Aalto A.M., Grenman S., Kivelä A., Kujansuu E. – Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorragia: a randomised trial – The Lancet, vol. 357, 27 gennaio 2001;
5. Barrington J.W., Angamuthu S., Arunkalaivanan A.S., Abel-Fattah M. – Comparison between the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) and termal ballon ablation in the treatment of menorragia – J. of Ostetrics & Gynecology and Reproductive Biology 108 (2003), 72-74;
6. Lazzaro C., Parazzini F. - Mirena® vs isterectomia od ablazione endometriale nel trattamento della menometrorragia disfunzionale: una valutazione economica – Current Ostetrics & Gynecology Ed. italiana (2005) 14, 135-144.