

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

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ETONOGESTREL ATC G03AC08 (NEXPLANON®)

Presentata da: Dott.ssa Anna Maria Paoletti – Direttore Clinica Ostetrica e Ginecologica – AOU Cagliari

In data maggio 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Contraccezione più efficace e riduzione del numero di interruzioni volontarie di gravidanza.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

E' notevole l'impatto sia sanitario che sociale delle gravidanze indesiderate e delle conseguenti interruzioni volontarie di gravidanza (IVG). In Italia nel 2009 sono state registrate 120.000 IVG (fonte ISTAT) ma tale valore è destinato a aumentare a causa della popolazione immigrata femminile. L'utilizzo di metodi contraccettivi a lunga durata d'azione si è dimostrato un'opzione vincente. Etonogestrel è un progestinico, metabolita attivo del desogestrel, che esercita attività contraccettiva sia inibendo l'ovulazione che incrementando la viscosità del muco cervicale e inducendo alterazioni nell'endometrio che può essere inserito in un dispositivo di rilascio a lunga durata d'azione.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Le opzioni per la contraccezione includono metodi ormonali, come i contraccettivi orali, a base di estrogeni e/o progestinici, o metodi non ormonali come i metodi di barriera.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicato per la contraccezione. La sicurezza e l'efficacia sono state valutate nelle donne di età compresa tra i 18 e i 40 anni.

Etonogestrel impianto è classificato in fascia C. Prescrizione a cura dei centri ospedalieri o di specialisti (ostetrico, ginecologo). Ricetta limitativa non ripetibile (RNRL).

Posologia: è un contraccettivo ormonale ad azione protratta. Un singolo impianto va inserito per via sottocutanea, da operatori sanitari accuratamente addestrati all'inserimento e all'eventuale rimozione, e può essere lasciato in sito per 3 anni.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Un trial multicentrico, osservazionale di tre anni l'impianto di Etonogestrel ha dimostrato di essere efficace nel prevenire le gravidanze e di essere ampiamente accettato tra le 417 donne volontarie (età media 25.8 anni) arruolate per il trial. In seguito all'iniezione subdermica dell'impianto, le volontarie sono state visitate alla settimana 1, dopo 3 mesi, e ogni 6 mesi fino alla fine dello studio (3 anni totali), al fine di accertare lo stato di salute, gli effetti collaterali ed eventuale sanguinamento mestruale. Il Pearl Index (numero di gravidanze in un periodo di 12-mesi di utilizzo per 100 donne) è stato il parametro utilizzato per valutare l'efficacia del trattamento

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

mentre le tabelle di Kaplan-Meier life sono state utilizzate per analizzare il tasso e le ragioni per l'interruzione del trattamento. Il punteggio del Pearl Index è stato zero durante il periodo di osservazione di 958.5 anni-donna (27.5 mesi per donna). L'incidenza degli effetti collaterali al mese 3 è stata del 44.4% ma al mese 36 l'incidenza è risultata essere del 16.5%. Alcuni tra i più comuni effetti collaterali durante lo studio sono stati mal di testa (24.9%), dolore addominale (15%), nausea (13.4%), fastidio locale (9.6%), cambi d'umore (9.5%), acne (6.3%), e diminuzione della libido (5.9%). Alterazioni mestruali sono stati osservati comunemente e tra questi amenorrea (>22.9%) e sanguinamento prolungato (>19.7%). La maggior parte di cicli (66%) risultavano normali alla fine dello studio, ma sono stati registrati sanguinamenti anormali nel 21.1% dei casi di interruzione precoce del trattamento.

Il tasso di continuità nel trattamento è stato del 61,4% nei tre anni e tra le 82 donne che hanno scelto di interrompere il trattamento e che non hanno voluto continuare ad utilizzare contraccettivi, una gravidanza o un periodo mestruale nella norma si è ristabilito entro 3 mesi dalla rimozione dell'impianto.

La sicurezza e l'efficacia è stata dimostrata in un trial in aperto di due anni che ha coinvolto 330 donne sane, alle quali è stato inserito l'impianto subdermicamente nell'avambraccio per due anni. Sono stati registrati giornalmente sanguinamenti e/o perdite e una valutazione medica è stata effettuata ai mesi 6°, 12°, 18° e 24°. Alla fine dei due anni l'uso dell'impianto di etonogestrel da parte delle 330 donne è stato di 474 anni-donna (o 6.186 cicli), con un'esposizione media di 530 giorni (19 cicli).

Solo il 51% delle arruolate ha completato i due anni dello studio, mentre il 68% delle donne ha concluso almeno 1 anno. Le più comuni cause di interruzione del trattamento sono state sanguinamenti (13%) ed altri eventi avversi (23%), tra cui labilità emotionale, aumento di peso, depressione e acne. Il tasso di interruzione legato agli eventi avversi è stato più elevato all'ottavo mese, ma successivamente diminuiva. In particolare questo andamento si è registrato per alcune anomalie nei patterns di sanguinamento. Episodi di perdite ematiche prolungate e perdite frequenti sono stati registrati nei primi tre mesi in elevata percentuale (36% e 14%, rispettivamente) ma successivamente sono diminuiti fino a 14% e 7%, rispettivamente, durante gli ultimi 3 mesi dello studio. L'amenorrea si è registrata in un range di 14%-20% dei casi durante i mesi 4-24. Gli eventi avversi più comuni registrati sono stati mal di testa, vaginiti, acne, dismenorrea, labilità emotionale, infezioni del tratto respiratorio superiore, aumento di peso, depressione e infezioni del tratto urinario. Nel 97% delle pazienti non si sono registrate anomalie nel sito dell'impianto durante lo studio. La disinserzione dell'impianto è avvenuta senza complicazioni.

Un altro clinical trial che ha arruolato 923 donne e 1756 anni-donna di uso dell'impianto con etonogestrel (non radio-opaco) ha studiato l'efficacia di tale trattamento contraccettivo. Sono state escluse dallo studio le donne con un peso superiore al 130% del loro peso ideale e con trattamenti cronici che incrementavano i loro enzimi epatici. Sulla base di cicli di 28 giorni, l'esposizione totale all'etonogestrel è stata di 10.866 cicli per il primo anno, di 8.581 cicli per il secondo anno, e di 3442 cicli per il terzo. Durante un totale di 20.648 cicli di uso dell'impianto di etonogestrel, sono state registrate 6 gravidanze tra donne con età compresa tra 18 e 35 anni (età all'introduzione dello studio), con 2 gravidanze per ciascun anno di osservazione. Tuttavia tale evenienza è stata correlata ai periodi immediatamente prima o entro le due settimane di rimozione dell'impianto con

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

etonogestrel. L'indice cumulativo di Pearl, a causa di queste 6 gravidanze, è stato 0.38 (gravidanze per 100 anni-donna di utilizzo).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

La contraccezione ormonale orale può essere meno efficace a causa della discontinuità di trattamento (per dimenticanza o per differenti necessità di interruzione). Un metodo utilizzato in maniera coerente e corretta ha tassi di fallimento pressoché nulli (Trussel, 2011). Inoltre a differenza dei contraccettivi orali combinati Nexplanon non è controindicato nei soggetti diabetici, in quelli con storia di emicrania con aura o ipersensibilità agli estrogeni (scheda tecnica).

Tutti i metodi contraccettivi ormonali, sia orali che a lunga durata di azione, non sono a carico del SSN (fascia C).

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Nexplanon, rispetto ai contraccettivi ormonali orali, garantisce l'adesione al trattamento per tre anni, non è controindicato nei soggetti diabetici, in quelli con storia di emicrania con aura o ipersensibilità agli estrogeni (scheda tecnica).

7. VALUTAZIONE DEI COSTI:

Prezzo al pubblico EURO 174,05

Prezzo ospedaliero EURO 87,00 + IVA

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Tutti i medicinali indicati esclusivamente nella contraccezione non sono inseriti in Prontuario in quanto non di uso ospedaliero. Gli oneri per l'acquisto non possono essere a carico del SSN in quanto non sono farmaci salvavita o destinati a curare una patologia.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Scheda tecnica: riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. Flores JB, Balderas ML, Bonilla MC, et al: *Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90(3):228-233;
3. Informazioni del prodotto: NEXPLANON subdermal implant, etonogestrel subdermal implant. Schering Corporation (per FDA), Whitehouse Station, NJ, 2011;
4. Funk S, Miller MM, Mishell DR, et al: *Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. Contraception* 2005; 71(5):319-326;
5. Trussel J Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011; 83: 397-404.