

Principio attivo (nome commerciale)	Etonogestrel (NEXPLANON®)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	<p>Impianto non biodegradabile per uso sottocutaneo. Ogni impianto contiene 68 mg di etonogestrel; l'entità del rilascio è di 60-70 mcg/die nella 5^a-6^a settimana e diminuisce a circa 35-45 mcg/die alla fine del primo anno, a circa 30-40 mcg/die alla fine del secondo anno ed a circa 25-30 mcg/die alla fine del terzo anno.</p> <p>Uso dell'impianto:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ In caso di nessun precedente impiego di contraccettivo ormonale, Nexplanon deve essere inserito nel periodo che va dal 1° al 5° giorno del ciclo naturale della donna. ○ In caso di passaggio da un contraccettivo orale combinato (COC), Nexplanon deve essere inserito preferibilmente il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa (attiva) del contraccettivo orale combinato o, al più tardi, il giorno successivo al consueto intervallo libero da pillola ovvero dopo l'ultima compressa di placebo del contraccettivo orale combinato. ○ In caso di passaggio da un metodo a base di solo progestinico (minipillola, iniettabile, impianto differente), Nexplanon può essere inserito in qualunque giorno nel caso in cui la donna stia cambiando da una minipillola. ○ Dopo un aborto al primo trimestre, Nexplanon deve essere inserito immediatamente. In questo modo la donna non deve adottare misure contraccettive aggiuntive. ○ Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre, Nexplanon deve essere inserito nei giorni compresi tra il 21° e il 28°; quando l'impianto viene inserito più tardi, si deve raccomandare l'impiego anche di un metodo di barriera nei primi 7 giorni successivi all'inserimento. <p>Prezzo: 164,30 Euro</p> <p>Regime di rimborsabilità: Classe C ad uso ospedaliero.</p> <p>Ditta: MSD ITALIA Srl.</p>	
Indicazione terapeutica	Prevenzione del concepimento. La sicurezza e l'efficacia sono state valutate nelle donne di età compresa tra i 18 e i 40 anni.	
Classificazione:	Innovazione tipo A ("assoluta"): Innovazione tipo B ("me-too"): X Non-innovativo	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	Nexplanon è un sistema impiantabile di contraccezione che ha la durata di 3 anni. Pertanto, la spesa per paziente trattata è di 164,30 Euro per un periodo di 3 anni di trattamento.	
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	Numero di confezioni richieste: 30.
	Ipotesi di spesa annua	La spesa annua ammonterebbe a circa 4.900 Euro totali.
<u>Informazioni principali</u>		

In letteratura non sono disponibili studi che abbiano valutato direttamente l'efficacia e la sicurezza di Nexplanon, ma esistono alcuni trials che hanno preso in esame la versione precedentemente in commercio del farmaco, ovvero Implanon; tuttavia, Nexplanon rappresenta semplicemente un avanzamento strutturale di Implanon, dal quale differisce in quanto è dotato di maggiore facilità nell'applicazione, per cui viene ridotto il rischio di errore d'inserzione e di conseguenza di eventuale insuccesso terapeutico; inoltre, Nexplanon è radio-opaco, e pertanto localizzabile radiologicamente. In definitiva, i 2 farmaci possono essere considerati del tutto comparabili dal punto di vista della loro azione farmacologica, per cui gli studi riportati in tabella e le valutazioni sul profilo di efficacia e sicurezza di Nexplanon derivano da un'analisi della letteratura relativa ad Implanon.

Comparator	Altri contraccettivi.
"Place in therapy" secondo Micromedex	A) Contraception 1) Etonogestrel subdermal implant is a long-acting (up to 3 years), reversible, progestin-only contraceptive indicated in women for the prevention of pregnancy. Etonogestrel subdermal contraceptive implant system is comprised of a single rod that contains 68 milligrams of etonogestrel (3-keto-desogestrel), the active metabolite of desogestrel. It inhibits ovulation within 1 day of implantation and effective contraception lasts for 3 years. The advantages of etonogestrel contraceptive implant are that it has a simple insertion and removal procedure since it is comprised of a single rod, compliance is not an issue as can be with oral contraceptives, and it provides long-term contraception.
Sicurezza	Gli eventi clinici avversi del farmaco possono essere correlati all'impianto del dispositivo erogatore o al rilascio del principio attivo etonogestrel. La più frequente complicanza relativa all'impianto del dispositivo è il dolore, che interessa quasi il 3% delle pazienti; tuttavia, questo sintomo sembra ridursi col tempo, tanto da essere presente solo nello 0,5% delle pazienti al momento della rimozione del dispositivo ¹ . Per quanto gli effetti collaterali del farmaco, alterazioni del ciclo mestruale, rappresentate da sanguinamento nel periodo intermestruale, spotting o amenorrea, sono state riscontrate in circa 2/3 delle pazienti, rappresentando l'evento avverso più frequentemente riportato e maggiormente responsabile di sospensione della terapia. ² Altri effetti collaterali associati all'uso del farmaco sono stati: disordini psichiatrici come labilità emotiva ed umore depresso, aumento ponderale, acne, irsutismo.

Analisi degli studi clinici:

Gli studi seguenti sono quelli riportati su Micromedex a supporto dell'efficacia e della tollerabilità degli impianti a rilascio di etonogestrel.

Indicazione	Schema di trattamento (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point di efficacia	Risultato	End-point di sicurezza	Risultato	Autore (anno)
Contracezione	Inserimento sottocutaneo dell'impianto per un periodo di 3 anni (417)	-	Indice di Pearl*	0	Amenorrea (1°-2°-3° anno) Sanguinamento prolungato (1°-2°-3° anno) Sanguinamento frequente (1°-2°-3° anno) Sanguinamento infrequente (1°-2°-3° anno)	22.9% - 20.3% - 13.7% 19.7% - 18.9% - 15.8% 2.9% - 0.8% - 0.8% 4.9% - 5.3% - 3.7%	Flores et al., <i>Int J Gynaecol Obstet</i> (2005) ³
Contracezione	Inserimento sottocutaneo dell'impianto per un periodo di 2 anni (330)	-	Numero di gravidanze	0	Sanguinamento prolungato (mesi 1-3 vs mesi 22-24) Sanguinamento frequente (mesi 1-3 vs mesi 22-24)	36% vs 14% 14% vs 7%	Funk et al., <i>Contraception</i> (2005) ⁴
Contracezione	Impianto sottocutaneo a rilascio di etonogestrel per un periodo di 2 o 3 anni (942)	-	Indice di Pearl cumulativo	0.38	Amenorrea (valore globale) Sanguinamento prolungato (valore globale)	21.4% 16.9%	Darney et al., <i>Fertility and Sterility</i> (2009) ² <u>Meta-analisi</u>

					Sanguinamento frequente (valore globale)	6.1%	
					Sanguinamento infrequente (valore globale)	33.3%	

*Indice di Pearl à numero di gravidanze in un periodo di 12 mesi di utilizzo per 100 donne.

Confronti indiretti

Non sono stati condotti

Spesa per paziente (posologia/durata)

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory (Euro)*	Numero di unità posologiche necessarie per un ciclo di trattamento	Costo terapia per paziente (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Etonogestrel (NEXPLANON®)	1 impianto da 68 mg di etonogestrel	164,30	1	164,30	Prodotto nuovo

*il prezzo è IVA esclusa.

Spesa per paziente (posologia/durata) delle alternative terapeutiche disponibili in Area Vasta

Sono disponibili i contraccettivi orali **LOETTE* 21CPR RIV 0,1MG+ 0,02MG**; **ETINILE GESTOD.MG* 21CPR 30+ 75** e **Lonel 1 CPR 1500MG** (per la contraccezione di emergenza) nell'ambito del progetto regionale "Conoscere per prevenire".⁵

Rapporto costo-efficacia	In letteratura è disponibile un'analisi di costo-efficacia che è stata effettuata dal NHS britannico; ⁶ dall'analisi è emerso che gli impianti rappresentano i metodi contraccettivi <i>long-acting</i> più efficaci, ma sono più costosi rispetto agli IUD, ed il costo incrementale determinato degli impianti è di 13206 sterline per gravidanza indesiderata evitata per 1 anno di utilizzo.
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	Nessuna.
Data di redazione della scheda	26/04/2012
Commenti dell'estensore della scheda:	Anche se Nexplanon® è entrato in commercio solo recentemente, l'efficacia e la sicurezza del suo principio attivo (etonogestrel), già in uso in altre formulazioni con la stessa indicazione, sono state ampiamente validate. Infatti, una recente revisione sistematica che ha incluso 11 trials clinici internazionali per un totale di 942 pazienti, ² ha documentato l'efficacia contraccettiva degli impianti a rilascio di etonogestrel; l'analisi finale dei dati ha infatti stimato un'indice di Pearl cumulativo variabile tra 0.24 al primo anno di follow-up e 0.34 al terzo anno di follow-up. I dati relativi invece alla sicurezza del farmaco hanno mostrato che, nelle donne in cui era stato impiantato Implanon, il pattern mestruale alterato rappresentava l'evento avverso più frequentemente riportato (circa 2/3 delle pazienti) e la principale motivazione per la richiesta di rimozione anticipata del dispositivo. ² Rimane da chiarire se Nexplanon® (in classe C e solo per uso ospedaliero) deve essere usato in regime di DH o di ambulatorio.
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	

Richiesta Portale numero:	4065
---------------------------	------

Abbreviazioni: IUD, *intrauterine device*.

Bibliografia

1. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008 Jun;13 Suppl 1:13-28. Review.
2. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1646-53. Epub 2008 Apr 18.
3. Flores JB, Balderas ML, Bonilla MC, Vázquez-Estrada L. Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Sep;90(3):228-33.
4. Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, Zampaglione E; Implanon US Study Group. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception*. 2005 May;71(5):319-26.
5. Regione Toscana, Giunta Regionale. P.S.R. 2008/2010. Progetto regionale "Conoscere per prevenire" in materia di prevenzione dell'interruzione volontaria di gravidanza (IVG) e delle mutilazioni genitali femminili (MGF) fra le donne immigrate. Delibera N.1039 del 09-12-2008.

6. Mavranzouli I; LARC Guideline Development Group. The cost-effectiveness of long-acting reversible contraceptive methods in the UK: analysis based on a decision-analytic model developed for a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical practice guideline. *Hum Reprod.* 2008 Jun;23(6):1338-45. Epub 2008 Mar 26.