

SCHEMA FARMACO

(a cura del Coordinamento HTA)

Principio attivo, nome commerciale e ditta	Misoprostolo (Mysodelle) Ditta: Ferring
Forma farmaceutica	Dispositivo vaginale L'inserto polimerico è contenuto in un sistema di recupero che si compone di una tasca e una coda in tessuto poliestere inerte. L'inserto polimerico è di forma rettangolare con angoli arrotondati, color camoscio, semitrasparente, non biodegradabile e misura circa 30 mm di lunghezza, 10 mm di larghezza e 0,8 mm di spessore. Mysodelle si rigonfia in presenza di umidità.
Composizione qualitativa e quantitativa	Mysodelle 5 dispositivi vaginali 200 microgrammi. Il misoprostolo è rilasciato in vivo ad una velocità media di circa 7 mcg/ora in un periodo di 24 ore. Il rilascio del farmaco continua finché Mysodelle si trova nella vagina.
Indicazioni terapeutiche	Mysodelle è indicato a partire dalla 36a settimana di gestazione per l'induzione del travaglio in donne con cervice sfavorevole nelle quali l'induzione è indicata clinicamente.
Posologia	La dose massima raccomandata è di un dispositivo vaginale Mysodelle (200 mcg).
Prezzo unitario al pubblico (euro)	220 (IVA inclusa)

Prezzo unitario ex-factory (euro)	100 (IVA esclusa)	
Regime di rimborsabilità	Classe CNN (non concedibile, prezzo non negoziato tra AIFA e ditta produttrice)	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	Considerando che la dose massima raccomandata è di un dispositivo vaginale da 200 microgrammi, la spesa per paziente è di 100 euro.	
Uso potenziale in regione Toscana	Numero di individui (anno)	380
	Ipotesi di spesa annua	Ipotizzando che l'impiego di Mysodelle (prezzo unitario di 100 euro) andrà a sostituire il 60% di Prepidil gel endocervicale (129 donne per una spesa di 12.900 euro) e il 20% di Propess dispositivo vaginale (251 donne per una spesa di 25.100 euro), la stima di spesa annua per Mysodelle è di 38.000 euro. Dal momento che, in assenza di Mysodelle, la spesa con Prepidil gel endocervicale sarebbe stata di 4.683 euro (129 donne x 36,3 euro) e quella con Propess dispositivo endocervicale sarebbe stata di 21.244 euro (251 donne x 84,64 euro), l'impiego del Mysodelle determina un incremento annuale della spesa di 12.073 euro.
Comparator	Dinoprostone (Prostaglandine E2) disponibile sotto forma di gel endocervicale e di dispositivo vaginale (quest'ultimo non rimborsato dal SSN). Un altro comparator è il misoprostolo sotto forma di compresse da 200 microgrammi. Questa formulazione, indicata per il trattamento delle ulcere gastroduodenali, è stata utilizzata off-label per molti anni, fino a che recentemente è stata inserita nella legge 23/12/96 n. 648 per l'induzione del travaglio di parto a termine.	
Sintesi dei dati di efficacia clinica	I dati di efficacia clinica del misoprostolo 200 mcg in dispositivo vaginale per l'induzione del travaglio di parto derivano soprattutto dai risultati di uno studio di fase III (1) che ha coinvolto 1358 donne gravide oltre la 36° settimana di gestazione con indicazione all'induzione del travaglio del parto in presenza di cervice sfavorevole (Bishop score modificato ≤ 4). Questo studio ha confrontato misoprostolo 200 microgrammi in dispositivo vaginale in 678 donne verso dinoprostone 10 mg sotto forma anch'esso di dispositivo vaginale in 680 donne. Il misoprostolo è risultato significativamente più efficace del dinoprostone riguardo all'end-point principale dello studio che era rappresentato dal tempo per il parto vaginale. In particolare, l'intervallo di tempo mediano induzione-parto è passato da 32,8 ore (95% CI 30,2-34,9) con il dinoprostone a 21,5 ore (95% CI 20,0-23,4) con il misoprostolo ($p < 0,001$). La maggiore	

2

	<p>efficacia del misoprostolo risultava statisticamente significativa anche nelle analisi di sottogruppo che hanno coinvolto le donne nullipare e quelle che hanno avuto parti precedenti. Il misoprostolo è inoltre risultato significativamente più efficace del dinoprostone anche per quanto riguarda il tempo mediano induzione-insorgenza della fase attiva del travaglio e il ricorso alla somministrazione di ossitocina pre-parto. L'incidenza di parti cesarei (end-point primario di sicurezza) era sovrapponibile nei due gruppi di trattamento così come l'incidenza totale di eventi avversi materno-fetali o neonatali con l'eccezione dell'incidenza di tachisistolia che è risultata quasi doppia con il misoprostolo rispetto a dinoprostone (49,1% verso 24,6%, rispettivamente). Mysodelle è stato valutato anche in altri studi sia di fase II che III finalizzati a confrontare dosaggi diversi di principio attivo (2-6).</p> <p>La ricerca di letteratura è stata condotta il 14 settembre 2016 usando la banca dati Medline versione Pubmed (sito: www.pubmed.org) con le parole chiave: "misoprostol vaginal" e ponendo il limite "randomized controlled trial" alla ricerca.</p>
Dati epidemiologici	<p>Il rapporto dell'Agenzia Sanitaria Regionale pubblicato nel 2016 riporta che nel 2014 vi sono stati 29.535 parti in Toscana dei quali il 22,5% (6.645 parti) è stato indotto. Il 60,2% (3.987 parti) di induzioni è stato fatto con prostaglandine (7).</p>

CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, STIMA SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO AL PUBBLICO PER CONFEZIONE E UNITARIO (euro)	PREZZO EX-FACTORY PER CONFEZIONE E UNITARIO (euro)	STIMA DI CONSUMO ANNUALE (pazienti)*	STIMA DI SPESA ANNUALE (euro)*	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (EURO)	SITUAZIONE CONTRATTUALE
Mysodelle 5 dispositivi vaginali 200 mcg (Ferring)	misoprostolo	5	1.100 – 220	500 – 100	380	38.000	100	Prodotto nuovo

NOTA: il prezzo al pubblico è IVA inclusa mentre quello ex-factory è IVA esclusa.

*la stima di consumo annuale e di spesa annuale è stata calcolata ipotizzando che Mysodelle andrà a sostituire il 60% di Prepidil gel endocervicale da 0,5 mg e il 20% di Propess dispositivo vaginale.

PRODOTTI ANALOGHI GIA' DISPONIBILI NELLE AZIENDE DELLA REGIONE TOSCANA, SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO ESTAR PER CONFEZIONE (euro)	PREZZO ESTAR UNITARIO (euro)	CONSUMO 2015 (pezzi)	SPESA 2015 (euro)	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (euro)	SITUAZIONE CONTRATTUALE
Propess 5 DISP. VAGIN. 10 MG* (Ferring)	dinoprostone	5	423,22	84,64	1.255§	106.223	84,64	510/14-24m
Prepidil GEL endocervicale 1 SIR.0,5 MG/3G (Pfizer)	dinoprostone	1	18,17	18,17	429§§	7.796	36,34	510/14-24m
Totale					1.684	114.020		

NOTA 1: tutti i prezzi sono IVA esclusa.

NOTA 2: il misoprostolo 200 microgrammi compresse (Cytotec) rappresenta un comparator del Mysodelle, tuttavia non è stato considerato nel calcolo della spesa visto che il suo consumo per l'indicazione in questione è marginale. Peraltro, dal momento che Cytotec è stato inserito nella legge 648, non è possibile avere dati di consumo certi.

*specialità medicinale non rimborsata dal SSN.

§ dal momento che la posologia prevede l'impiego di un solo dispositivo vaginale, il numero di pezzi coincide con il numero dei pazienti.

§§ dal momento che la posologia media di Prepidil gel è di due siringhe per paziente, il numero di pazienti è 215.

Rapporto costo-efficacia	<p>Una recente analisi che ha valutato il confronto indiretto tra i vari farmaci impiegati per l'induzione del parto ha trovato che il misoprostolo orale ha il migliore profilo farmacoeconomico (8).</p> <p>Un altro lavoro ha invece stimato, mediante l'uso di un modello, i costi diretti derivanti dall'impiego di misoprostolo inserto vaginale in Austria, Polonia, Romania, Russia e Slovacchia. I risultati hanno evidenziato che il misoprostolo inserto vaginale determina, rispetto ad altri interventi terapeutici, una riduzione della durata dell'ospedalizzazione (9).</p> <p>Infine, un'ultima analisi economica che ha valutato, attraverso l'impiego di un modello di simulazione, l'impiego di misoprostolo</p>
---------------------------------	--

	dispositivo vaginale rispetto al dinoprostone sotto forma anch'esso di dispositivo vaginale ha trovato che misoprostolo dispositivo vaginale determina una riduzione del 28% circa del tempo per ottenere un parto vaginale, un incremento della percentuale di donne che partoriscono per via vaginale sia entro 12 che entro 24 ore e una riduzione annua del numero di giorni per effettuare le induzioni (10).
Sperimentazioni in corso in regione Toscana	Non riportato
Data di redazione della scheda	24 ottobre 2016
Commenti dell'estensore della scheda	<p>Mysodelle è stato autorizzato per l'induzione del travaglio del parto dalla 36° settimana di gravidanza con cervice immatura. Il principale studio clinico che ha valutato Mysodelle è stato pubblicato da Wing e collaboratori nel 2013 (1). Si tratta di uno studio controllato randomizzato che ha confrontato Mysodelle verso dinoprostone 10 mg anch'esso somministrato mediante dispositivo intravaginale (Propess). Dai risultati emerge che Mysodelle è significativamente più efficace del dinoprostone 10 mg (riguardo ai vari end-point considerati), mentre presenta un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello del comparator (1). Purtroppo però in Italia Propess dispositivo vaginale non è rimborsato dal SSN.</p> <p>Non sono disponibili studi che hanno confrontato Mysodelle verso il dinoprostone in gel endocervicale (Prepidil 0,5mg) che è invece concedibile, così come non sono stati condotti studi di confronto diretto tra Mysodelle verso il misoprostolo orale (Cytotec) che è rimborsato ai sensi della legge 648 nella formulazione di compresse orali da 200 mcg. Pertanto, i potenziali vantaggi derivanti dall'impiego di Mysodelle verso i comparator non sono stati dimostrati da studi clinici.</p> <p>Da un punto di vista regolatorio il Prepidil gel 0,5 mcg e il Cytotec sono rimborsati dal SSN, mentre il Propess e il Mysodelle sono in fascia C e fascia Cnn, rispettivamente.</p> <p>Mysodelle andrà a sostituire tutti i pazienti trattati con Cytotec compresse il cui numero è difficilmente stimabile a causa dell'inserimento di questo farmaco nella legge 648. Tuttavia, si ritiene che l'impiego di Cytotec sia marginale.</p> <p>Se consideriamo la tipologia di donne valutate nello studio di Wing (1), si può ipotizzare che Mysodelle determinerà un incremento annuale della spesa di circa 12.000 euro.</p>
Commento della ditta	La ditta ha declinato l'invito ad inserire un commento nella scheda.
Richiesta Portale numero	Non pertinente

BIBLIOGRAFIA

1. Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O et al. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013 Aug;122(2 Pt 1):201-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e31829a2dd6.
2. Powers BL, Wing DA, Carr D, Ewert K, Di Spirito M. Pharmacokinetic profiles of controlled-release hydrogel polymer vaginal inserts containing misoprostol. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(1):26-34.
3. Castañeda CS, Izquierdo Puente JC, Leon Ochoa RA, Plasse TF, Powers BL, Rayburn WF. Misoprostol dose selection in a controlled-release vaginal insert for induction of labor in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1071-5.
4. Ewert K, Powers B, Robertson S, Alfirevic Z. Controlled-release misoprostol vaginal insert in parous women for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;108(5):1130-7.
5. Wing DA, Miller H, Parker L, Powers BL, Rayburn WF; Misoprostol Vaginal Insert Miso-Obs-204 Investigators. Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):533-41.
6. Wing DA; Misoprostol Vaginal Insert Consortium. Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;112(4):801-12.
7. ARS regione Toscana. Dal concepimento al parto: i dati epidemiologici. Fanti E, Puglia M, Dubini Valeria. ARS Toscana, Azienda USL Toscana Centro. Indirizzo web: <https://www.ars.toscana.it/it/pubblicazioni/serie-in-cifre-ars/2016/3350-gravidanza-e-parto-in-toscana.html>. Ultimo accesso: 20 ottobre 2016.
8. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N et al. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2016 Aug;20(65):1-584. doi: 10.3310/hta20650.
9. Bierut A, Dowgiałto-Smolarczyk J, Pieniążek I, Stelmachowski J, Pacocha K, et al. Misoprostol Vaginal Insert in Labor Induction: A Cost-Consequences Model for 5 European Countries-An Economic Evaluation Supported with Literature Review and Retrospective Data Collection. *Adv Ther.* 2016 Aug 22.
10. Draycott T, van der Nelson H, Montouchet C et al. Reduction in resource use with the misoprostol vaginal insert vs the dinoprostone vaginal insert for labour induction: a model-based analysis from a United Kingdom healthcare perspective. *BMC Health Serv Res.* 2016 Feb 10;16:49. doi: 10.1186/s12913-016-1278-9.