

# La gestione clinica ed economica del fibroma uterino: il punto di vista di un Decision Makers Board

Costantino Di Carlo<sup>1</sup>, Antonio Maiorana<sup>2</sup>, Ignazia Poidomani<sup>3</sup>, Roberto Ravasio<sup>4</sup>, Adriano Vercellone<sup>5</sup> a nome del Local Decision Makers Board\*

<sup>1</sup>Professore Associato di Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento Universitario di Scienze Ostetrico-Ginecologiche, Urologiche e Medicina della Riproduzione, Università di Napoli Federico II, Napoli - Italy

<sup>2</sup>U.O.C. di Ginecologia e Ostetricia, A.R.N.A.S. Ospedale Civico, Palermo - Italy

<sup>3</sup>Dipartimento del Farmaco, Azienda Sanitaria Provinciale di Ragusa, Segretario Regionale SIFO - Italy

<sup>4</sup>Health Publishing & Services Srl, Milano - Italy

<sup>5</sup>Dipartimento del Farmaco ASL Napoli 3 SUD, Segretario Regionale SIFO - Italy

\* I nomi dei membri del Board sono riportati a fine articolo.

## Clinical and economic management of uterine fibroids: the point of view of a decision makers board

Uterine fibroids can have a significant economic impact on the National Healthcare Service and on Society overall (absenteeism and disability). Women with uterine fibroids have higher use of medical services and procedures. The management and treatment of uterine fibroids thence imposes a burden on the existing National Healthcare Service and it is important to understand the economic implications between treatment options and key cost drivers. Our analysis is limited to describe the disease management and pharmacological costs of uterine fibroids. Our focus is on clinical data, therapeutic options, treatment costs and unmet needs (therapeutic diagnostic path). Knowledge of these aspects can be a useful tool for the clinician in order to select the most effective treatment in clinical practice, tailored on patients' characteristics.

**Keywords:** Cost-minimization analysis, Surgery, Therapeutic Diagnostic Path, Ulipristal acetate, Uterine fibroids

## Il fibroma uterino

Il fibroma uterino (o mioma uterino) è la neoplasia pelvica benigna che con maggiore frequenza interessa l'apparato genitale femminile (1). Secondo un recente studio che ne ha valutato il "burden of disease", la prevalenza (casi diagnostici) in Italia del fibroma uterino si attesterebbe attorno al 23,6% delle donne in età fertile (2). Questa patologia è spesso asintomatica (50% dei casi) (3). Quando sintomatica, la sintomatologia che più frequentemente si manifesta è l'*Abnormal Uterine Bleeding* (o menorragia) (4). Oltre a ciò si possono riscontrare altri sintomi, quali dolore pelvico/addominale, stipsi e senso di compressione (5, 6).

Il fibroma uterino viene generalmente classificato in base alla sua localizzazione in i) sottomucoso (quando deforma il contorno della cavità uterina), ii) intramurale (quando si sviluppa interamente nello spessore della parete uterina),

iii) sottosieroso (quando è situato vicino alla parete esterna dell'utero o sporge da essa) e iv) pedunculato (quando è fissato all'utero mediante un peduncolo) (6) (Fig. 1). La diagnosi si basa prevalentemente sull'ecografia transaddominale e transvaginale, valutando l'aumento del volume, la distorsione dei contorni e il cambiamento della struttura uterina.

La relazione tra fibroma e infertilità è tutt'ora oggetto di ampio dibattito; si stima, nonostante i dati in letteratura siano pochi, che da soli i fibromi siano responsabili soltanto del 3% dei casi di infertilità (7). Anche l'interferenza del fibroma sulla gravidanza sembrerebbe essere bassa. Infatti, uno studio retrospettivo condotto su 12.708 pazienti gravide ha evidenziato come il peso fetale e il parto pretermine non siano stati modificati dalla presenza di fibromi (8). In alcuni casi i fibromi potrebbero aumentare l'incidenza di parti cesarei e/o le emorragie *post partum* (8). È inoltre opportuno sottolineare che, in presenza di una gravidanza successiva a una miomectomia (rimozione chirurgica del fibroma), la paziente sarebbe probabilmente costretta a effettuare un parto cesareo; ciò comporterebbe l'erogazione di una prestazione sanitaria più invasiva per la paziente e a maggiore costo per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) rispetto a un parto naturale. L'eventuale disponibilità di terapie farmacologiche in grado di ridurre (e mantenere nel tempo) le dimensioni del fibroma uterino potrebbe essere funzionale per la paziente affinché possa portare a termine la gravidanza senza intervento chirurgico (es. miomectomia).

Accepted: March 24, 2016

Published online: May 9, 2016

### Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Ravasio  
Health Publishing & Services Srl  
Piazza Duca d'Aosta 12  
20124 Milano, Italy  
rravasio@aboutpharma.com

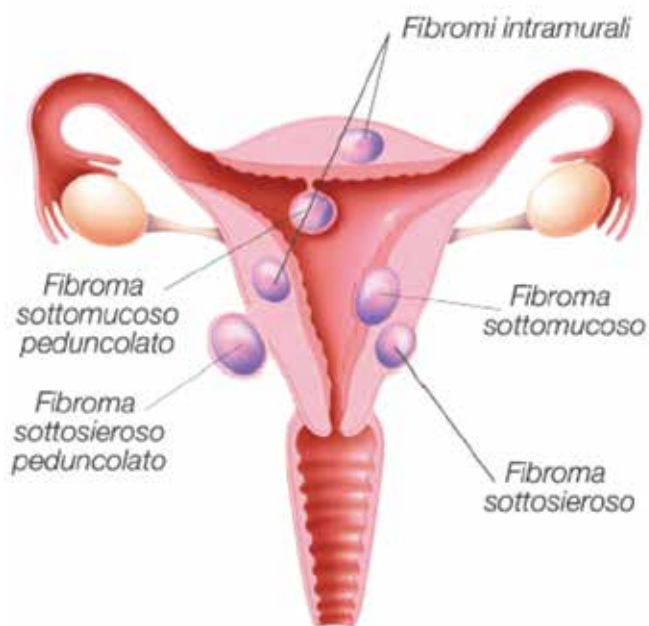


Fig. 1 - Fibroma uterino: classificazione.

## Obiettivo

Lo scenario riguardante gli aspetti clinici ed economici della gestione dei fibromi uterini richiede uno sforzo di analisi delle evidenze esistenti. Infatti, l'obiettivo del presente documento è presentare le evidenze riguardanti i possibili approcci terapeutici nel trattamento del fibroma uterino, sotto il profilo dei benefici (efficacia) e del conseguente impatto economico.

## La gestione chirurgica del fibroma uterino

L'approccio terapeutico al fibroma uterino sintomatico è stato fino a oggi essenzialmente chirurgico. In ordine decrescente del grado di preservazione dell'utero e della fertilità, esso può essere conservativo (miomectomia, rimozione del fibroma), oppure demolitivo (isterectomia, rimozione dell'utero) (6, 9, 10). In Italia, circa il 66% di questi interventi chirurgici è costituito da isterectomie (9), mentre altre tecniche conservative e meno invasive, quali embolizzazione delle arterie uterine (progressiva necrosi ischemica del fibroma uterino) e miolisi mediante radiofrequenza (necrosi coagulativa del fibroma) vengono scarsamente utilizzate.

L'intervento chirurgico viene indicato in presenza di sintomi quali sanguinamento abbondante, dolore, alterazioni del volume (rapido accrescimento) ed elevato numero di fibromi. L'approccio chirurgico dovrebbe essere "personalizzato", valutando fattori clinici quali età, sintomatologia e localizzazione e fattori psicologici quali "convinzioni" e "motivazioni" della paziente.

## I costi chirurgici del fibroma uterino

Secondo i risultati dello studio condotto da Downes e colleghi (2), il 40,3% delle donne con diagnosi di fibroma uterino

non riceve trattamenti farmacologici, il 30,7% riceve un trattamento sia farmacologico che chirurgico, il 19,3% subisce un intervento chirurgico senza un precedente trattamento farmacologico e solo il 9,7% riceve unicamente un trattamento farmacologico.

Ciò troverebbe ulteriore conferma nei risultati di una successiva survey condotta da Zimmermann e colleghi (11), dove circa il 40% delle donne in età fertile riceve un trattamento farmacologico nell'arco della propria storia clinica e il 54% viene sottoposto a un intervento chirurgico identificabile, nella maggioranza dei casi (21,6%), con la miomectomia. Nonostante questi dati riflettano l'esito di una survey e non costituiscano di fatto i risultati di un studio clinico vero e proprio, si evidenzia un maggiore utilizzo della chirurgia rispetto ai farmaci.

L'utilizzo della chirurgia determina in Italia un ulteriore problema sul quale è opportuno riflettere. Ovvero, come evidenziato nell'analisi condotta da Tropeano e colleghi (12), non sempre le tariffe di rimborso (DRG) riescono a coprire gli effettivi costi che la struttura ospedaliera sostiene a fronte dell'intervento chirurgico erogato. Nel periodo compreso tra gennaio e dicembre 2006 sono state esaminate retrospettivamente le cartelle cliniche di 278 pazienti con fibroma uterino sottoposte a isterectomia (27%), miomectomia (69%) o embolizzazione delle arterie uterine (4%) presso il Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. Il costo medio per ricovero ammontava a €3.744 per gli interventi di isterectomia, a €3.658 per gli interventi di miomectomia e a €2.270 per gli interventi di embolizzazione (12). Tali costi (reali) a carico delle strutture ospedaliere sono risultati superiori alla tariffa di rimborso (DRG 359, pari a €2.523) riconosciuta dalla regione Lazio nel 2006 per gli interventi di isterectomia e miomectomia (12). Nonostante nel 2013 la tariffa DRG 359 sia stata aumentata a €3.027, essa continua a non coprire i costi associati alla maggior parte degli interventi effettuati, senza considerare inoltre la rivalutazione dei costi stimati da Tropeano e colleghi (12).

## La spesa dei farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali

Nel 2014 la spesa farmaceutica (pubblica e privata) ha inciso complessivamente per l'1,6% sul Prodotto Interno Lordo (PIL), per un totale di circa 26,6 miliardi di euro, di cui quasi il 75,0% rimborsato dal SSN (13). La spesa per i farmaci acquistati a carico del cittadino è stata di 6,7 miliardi di euro, costituita prevalentemente da farmaci di classe C con obbligo di ricetta medica (13). Sempre nel 2014, la spesa per i farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali (categoria terapeutica G), di cui fanno parte le principali terapie farmacologiche utilizzate per il trattamento del fibroma uterino, si posiziona all'ottavo posto in termini di spesa farmaceutica complessiva, con 1.297 milioni di euro, e al sesto posto in termini di consumi (82,6 DDD ogni 1000 abitanti/die) (13). Considerando la distribuzione della spesa in funzione della modalità di erogazione, il 58,8% è rappresentato dalla spesa privata direttamente sostenuta dal cittadino (763 milioni di euro), il 32,5% è a carico del SSN in regime convenzionato (421 milioni di euro) e il residuale 8,7% è sostenuto dalle strutture sanitarie pubbliche (112 milioni di euro) (13). La spesa pro capite per

la categoria terapeutica G è pari a 21,3 euro (rispetto ai circa 400 euro della spesa pro capite totale) (13). Questi farmaci vengono prevalentemente utilizzati nelle donne di età compresa tra i 15 e 64 anni (principalmente preparati ormonali) (13). Considerando la componente sia privata che pubblica, i farmaci di classe G incidono per circa il 5% sulla spesa farmaceutica complessiva, mentre tale percentuale scende al 2,7% se si considera solo la parte di spesa farmaceutica a carico del SSN (spesa pubblica).

### Gli analoghi del GnRH

Idealmente, con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita delle pazienti e di contenere i costi sanitari a carico del SSN, la terapia farmacologica dovrebbe/potrebbe costituire la prima opzione di trattamento nella gestione del fibroma uterino sintomatico, riservando l'intervento chirurgico a specifiche indicazioni. I trattamenti finora disponibili sono stati rappresentati dagli analoghi del GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*), dagli estroprogestinici, dai progestinici, o dalla spirale medicata con rilascio di levonorgestrel (9, 14-19). Gli estroprogestinici, pur non avendo un'indicazione specifica nel trattamento dei fibromi, trattano la menorragia atrofizzando lievemente l'endometrio. Non esistono però dati sulla loro capacità di diminuire il volume dei fibromi. I progestinici, efficaci nel controllare il sanguinamento, agiscono nel lungo periodo. La spirale medicata, efficace nel trattare la patologia endometriale, potrebbe comportare la complicità di essere espulsa in presenza di fibromi che alterino la cavità uterina. Gli analoghi del GnRH, avendo indicazione specifica al trattamento del mioma, sono i farmaci attualmente più utilizzati. Vengono somministrati per via intramuscolare o sottocutanea ogni 28 giorni (per 3 o 6 mesi). Uno dei loro principali limiti è rappresentato dall'induzione di uno stato menopausale farmacologico reversibile. Ciò determina eventi avversi quali vampate di calore e secchezza vaginale. Un altro limite importante è costituito dal "flare up" iniziale, che spesso determina nei primi 10-15 giorni un aumento della sintomatologia menorragica prima di raggiungere l'obiettivo terapeutico che, per questo motivo, viene raggiunto mediamente dopo 3 settimane. I benefici degli analoghi del GnRH (es. riduzione dei sintomi, regressione delle dimensioni dei fibromi ecc.) si manifestano nel medio-lungo periodo e sono transitori, ovvero sospesa l'assunzione si registra un rapido ritorno allo stato clinico iniziale.

### Aspetti clinici di ulipristal acetato

Da poco è presente sul mercato un nuovo farmaco per il trattamento del fibroma uterino: ulipristal acetato (UPA). È un modulatore selettivo del recettore del progesterone (SPRM) indicato per il trattamento orale del fibroma uterino. Gli SPRM sono composti steroidei o non steroidei che legano i recettori per il progesterone e modulano in maniera tessuto-specifica la trascrizione, in maniera positiva o negativa. Ulipristal acetato ha un'azione mesoprogestinica. Gli SPRM hanno un effetto sull'attività proliferativa dell'endometrio, inducono amenorrea e bloccano l'ovulazione inibendo il picco di ormone luteinizzante (LH). Questo farmaco non determina effetti metabolici, caratteristica estremamente importante

nei trattamenti a lungo termine. Il meccanismo d'azione è diretto sul fibroma con induzione dell'apoptosi, un meccanismo di morte cellulare programmata "pulita" a differenza della necrosi (20).

Lo studio condotto da Horak e colleghi ha mostrato che l'utilizzo di un SPRM determina una riduzione del volume del fibroma uterino senza che quest'ultimo ricresca (*rebound*) nel tempo (successivi 6 mesi) (21). Differentemente, se il fibroma viene trattato con un analogo del GnRH, in caso di sospensione si osserva un fenomeno di *rebound* (21).

I trials condotti per la registrazione del farmaco sono gli studi PEARL I-IV. Lo studio randomizzato di fase III PEARL I ha valutato l'efficacia di ulipristal acetato rispetto al placebo in donne con mioma uterino sintomatico ed eleggibilità chirurgica (16). L'analisi ha evidenziato un controllo del sanguinamento nel 91,5% delle pazienti trattate con UPA 5 mg rispetto al 19% del placebo. Il controllo del sanguinamento è avvenuto entro i primi 7 giorni, con una riduzione del volume del fibroma di circa il 20% rispetto al placebo (16). Lo studio Pearl II, anch'esso randomizzato di fase III, ha indagato la non inferiorità di UPA (5 e 10 mg) rispetto a leuprorelina (analogo del GnRH) in donne con mioma uterino sintomatico ed eleggibilità chirurgica (22). Entrambi i farmaci determinano lo stesso livello di efficacia nel controllo del sanguinamento, anche se UPA ne raggiunge più rapidamente la normalizzazione (7 giorni *versus* 21 giorni). La riduzione del volume del fibroma è sostanzialmente sovrapponibile al termine del trattamento (3 mesi). Tale riduzione viene mantenuta a 6 mesi con UPA, mentre con leuprorelina il fibroma torna nuovamente a crescere (22). Il profilo di sicurezza di UPA è risultato superiore rispetto a quello dell'analogo del GnRH poiché non induce sintomi menopausali (es. assenza di vampate di calore). Gli studi Pearl III e Pearl III Extension hanno dimostrato invece l'efficacia clinica e la sicurezza nel ripetere la somministrazione dopo 12 settimane di UPA 10 mg/die nel trattamento intermittente dei fibromi uterini sintomatici (23). Il controllo del sanguinamento si è ottenuto rapidamente (*range* dei valori mediani nei quattro cicli di trattamento: 2-3,5 giorni dall'inizio del trattamento). Già dopo il secondo ciclo di UPA circa l'80% delle pazienti ha avuto una riduzione clinicamente significativa ( $\geq 25\%$ ) del volume del fibroma. Il controllo del dolore si ottiene rapidamente (settimana 5) e tende a mantenersi in tutti i cicli di trattamento anche nel sottogruppo di pazienti con dolore moderato-grave. UPA migliora significativamente il disagio correlato alla sintomatologia (23). L'ultimo studio, il Pearl IV-Parte 1, è un'indagine condotta su pazienti trattate per due cicli al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia dell'uso ripetuto di UPA nel fibroma uterino (24). I dati disponibili sottolineano un miglioramento di tutti i parametri valutati (es. dolore, gravità dei sintomi e qualità della vita). Non si osservano differenze statisticamente significative tra le due dosi valutate (5 mg e 10 mg) (24).

### Impatto economico di ulipristal acetato

Quale indagine esplorativa, in linea con l'attuale indicazione terapeutica di ulipristal acetato, è stata condotta una breve analisi di minimizzazione dei costi per valutare l'impatto economico a carico del SSN conseguente all'inserimento di questo nuovo farmaco nel trattamento preoperatorio (3 mesi

TABELLA I - Dati epidemiologici

Parametri	Numero	Fonte
Totale popolazione femminile 18-51 anni (ISTAT)	13.477.159	(25)
Numero di soggetti diagnosticati (23,6%)	3.194.087	(2)
Numero di soggetti diagnosticati sintomatici (50%)	1.597.043	(26)
Numero di soggetti diagnosticati e trattati sia chirurgicamente che farmacologicamente (30,7%)	490.292	(2)
Numero di soggetti trattati farmacologicamente per trattamento pre-chirurgico con analoghi del GnRH (19,5%)	95.607	(27)

precedenti il trattamento chirurgico) dei sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva. Nell'analisi si prevede che ulipristal acetato possa, nel tempo, sostituirsi in parte agli analoghi del GnRH (leuprorelina e triptorelina). Come conseguenza di questo effetto si determinerebbe una variazione della spesa per farmaci a carico del SSN, da quantificare confrontando la spesa a carico del medesimo nelle ipotesi, rispettivamente, di assenza o presenza di UPA. È stato considerato un orizzonte temporale di 3 anni e una popolazione in accordo alla relativa indicazione terapeutica.

La numerosità delle donne, pari a 95.607 (ipotizzata costante nei 3 anni di osservazione considerati), che potenzialmente potrebbero essere trattate con una terapia farmacologica (GnRH e/o UPA), è stata dimensionata attraverso una serie di passaggi riportati nella Tabella I.

Il costo medio farmacologico per mese di trattamento è stato calcolato in base ai rispettivi dosaggi e prezzi *ex factory* al lordo dei tagli e riduzioni di legge. In particolare, per leuprorelina è stata considerata la dose di 3,75 mg (iniezione mensile) per un costo di €119,40, mentre per triptorelina il costo è pari a €114,87, somministrata anch'essa alla dose di 3,75 mg in un'unica iniezione mensile. Per ulipristal acetato è stata considerata la dose di 5 mg/die per un costo mensile di €149,10.

L'analisi non valorizza solo i consumi dei farmaci, ma anche quelli associati al monitoraggio dei sintomi, al controllo del sanguinamento uterino e alla gestione di eventi avversi. Tali consumi sono stati identificati in base al parere fornito da 15 esperti in una precedente valutazione economica (28). Le prestazioni ambulatoriali (esami di laboratorio e di diagnostica strumentale) e le visite specialistiche sono state valorizzate applicando le rispettive tariffe nazionali. Mentre i ricoveri ospedalieri, utilizzati per determinare il costo associato alla gestione degli eventi avversi (grado 3 e/o 4), sono stati valorizzati applicando le relative tariffe DRG, codificate in base alla classificazione ICD9-CM.

Il costo medio/paziente trattata a carico del SSN per la gestione pre-operatoria dei sintomi del fibroma uterino è costituito dalla somma delle componenti riportate nella Tabella II. Si osserva che ulipristal acetato, nonostante un maggiore costo farmacologico, in virtù di minori costi associati al

TABELLA II - Costo medio\* per paziente trattata (3 mesi precedenti il trattamento chirurgico)

Categorie di spesa	GnRH	Ulipristal acetato
Farmaco	€351,41	€447,30
Add-back therapy	€2,25	€0,00
Monitoraggio	€135,35	€76,26
Altri farmaci, monitoraggio	€3,66	€0,00
Sanguinamenti	€58,85	€15,11
Gestione eventi avversi (ricoveri)	€2,79	€1,24
<b>Costo medio per paziente</b>	<b>€554,31</b>	<b>€539,91</b>

\*Calcolato come media tra leuprorelina e triptorelina.

monitoraggio e ai sanguinamenti, determina il minore costo medio (Tab. II).

Nel modello è stato ipotizzato un effetto di sostituzione di ulipristal acetato agli analoghi del GnRH che dal 20% del primo anno passa al 25% nel secondo anno per arrivare al 30% nel terzo anno. A tre anni il progressivo maggior utilizzo di ulipristal acetato, riferito all'intera popolazione con indicazione al trattamento, determinerebbe una riduzione della spesa a carico del SSN di circa un milione di euro (Tab. III).

### Disabilità e assenteismo

Un ulteriore aspetto inerente la gestione del fibroma uterino è costituito dal rapporto tra patologia e qualità di vita della paziente. Quest'ultima rappresenta la percezione che ha la paziente del proprio stato di salute. L'impatto del fibroma uterino, se sintomatico, implica cambiamenti e complicanze più o meno profonde nello stile di vita delle pazienti in termini di relazioni interpersonali, performance lavorative, attività sessuale, fertilità, gestione della routine quotidiana e pratiche sportive. L'indagine di Lerner e colleghi (29) ha valutato l'impatto del fibroma uterino sull'attività lavorativa. Grazie a un questionario validato (*Work Limitations Questionnaire*) sono state confrontate 58 donne con fibroma uterino sintomatico rispetto a 56 controlli. La presenza del fibroma uterino ha determinato limitazioni nella performance lavorativa e perdite di produttività significativamente superiori rispetto ai controlli (18% vs 8%). Depressione e compromessa qualità della vita erano le principali cause riportate dalle pazienti. Anche nella *survey* condotta da Zimmermann e colleghi (11) circa il 15% delle donne dichiara un impatto severo del fibroma uterino sulla propria attività quotidiana, mentre il 40,2% di esse riporta assenze lavorative legate alla patologia. Questi aspetti determinano a loro volta anche un impatto economico. Nello studio di Lee e colleghi (30), condotto con la finalità di stimare i costi diretti e indiretti (correlati alla produttività), alle donne affette da fibroma dell'utero è stato associato un costo medio annuo (US\$11.720) significativamente superiore a quello delle pazienti sane (US\$3.257).

TABELLA III - Risultati dell'analisi dei costi

Periodo	Tasso penetrazione ulipristal acetato	Popolazione target	Scenario GnRH	Scenario GnRH e UPA	Differenza
Primo anno	20%	95.607	€52.995.768	€52.720.494	-€275.274
Secondo anno	25%	95.607	€52.995.768	€52.651.676	-€344.092
Terzo anno	30%	95.607	€52.995.768	€52.582.857	-€412.910
<b>Totale cumulato</b>	<b>25%</b>		<b>€158.987.303</b>	<b>€157.479.810</b>	<b>-€1.032.276</b>

### Fibroma uterino: Decision Makers a confronto

Quest'ultima parte del presente testo prende spunto da una serie di incontri tra diversi Decision Makers (clinici, farmacisti ospedalieri e amministratori) appartenenti alla Regione Campania e alla Regione Sicilia, sul tema del fibroma uterino, da cui sono emerse diverse problematiche relative alla gestione della patologia in un'ottica multidisciplinare.

La priorità, che gli interlocutori hanno individuato, è relativa alla mancanza di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA). Fino a oggi, infatti, nonostante l'elevato numero di pazienti e il conseguente impatto socio-economico, il fibroma uterino rappresenta una patologia scarsamente conosciuta. L'assenza di un percorso diagnostico terapeutico ben definito e condiviso ha inoltre contribuito a lasciare un ampio spazio di discrezionalità allo specialista nel decidere quale approccio terapeutico utilizzare, attualmente orientato verso un uso prevalente della chirurgia invasiva (isterectomia). Questa tendenza, come abbiamo visto, potrebbe determinare maggiori costi per le strutture ospedaliere e una riduzione della qualità di vita per le pazienti.

I Decision Makers hanno sottolineato che un PDTA per il fibroma uterino garantirebbe un'allocatione efficiente delle risorse sanitarie destinate alla cura della paziente, migliorando la qualità degli interventi erogati, uniformando il comportamento dei clinici, riducendo i costi di trattamento e, infine, controllando l'appropriatezza prescrittiva.

Poiché il fibroma uterino influisce su molteplici aspetti quali salute e qualità della vita delle pazienti, utilizzo delle risorse sanitarie e costi di trattamento, l'identificazione di un PDTA dovrebbe essere fatta seguendo un approccio multidisciplinare (es. *Health Technology Assessment*) in grado di considerare e analizzare tutte queste componenti. Tuttavia occorre precisare che un PDTA definito senza il supporto di "Real World Evidence" e privo di successivi momenti di verifica diventerebbe uno strumento non adeguato a "guidare" la pratica clinica. Per ovviare a tale inconveniente, sarebbe opportuno creare una "rete" in grado di generare interconnessioni fra le diverse figure coinvolte nel processo decisionale, quali medico/specialista, farmacista ospedaliero, direttore sanitario ecc.

Sempre in occasione di questi incontri è emerso anche il bisogno di migliorare la relazione tra medico/specialista e farmacista ospedaliero. Quest'ultimo non dovrebbe più essere percepito come colui che ostacola le scelte prescrittive, ma come colui che ne controlla l'appropriatezza prescrittiva. È dunque assolutamente necessario aprire un dialogo, confrontarsi e risolvere insieme i problemi. Una maggiore integrazione

e comunicazione tra medico e farmacista garantirebbe una migliore gestione delle pazienti. In uno scenario di questo tipo sarà sempre il medico/specialista a indirizzare la scelta terapeutica verso un intervento chirurgico o un farmaco in grado allo stesso tempo di massimizzarne l'efficacia e l'efficienza, mentre il farmacista dovrà vigilare sull'appropriatezza del piano terapeutico. È quindi fondamentale trasformare il piano terapeutico da strumento burocratico a strumento di interazione diretta tra farmacista e medico in presenza di problematiche di varia natura (posologia, indicazione ecc.).

Un accurato piano terapeutico rappresenterebbe inoltre un valido strumento utilizzabile in sede amministrativa per la gestione della spesa farmaceutica. Ad esempio, se l'utilizzo del farmaco dovesse determinare un aumento delle spesa farmaceutica, la presenza di un piano terapeutico potrebbe fornirne la giustificazione (es. il risparmio che nel tempo si avrebbe grazie alla riduzione di altri interventi sanitari).

La soluzione di queste problematiche richiede però un'adeguata programmazione economica che, partendo da dati consolidati, fornisca una stima dei consumi (fabbisogno farmacologico presunto) finalizzata, a sua volta, a definire l'entità della fornitura di farmaci in grado di coprire le esigenze dei pazienti.

### Conclusione

L'efficacia nella riduzione (oltre il 90% delle pazienti), nel controllo rapido della menorragia (in media entro 5-7 giorni dalla prima somministrazione) e nella diminuzione del volume del fibroma fanno di ulipristal acetato un farmaco estremamente innovativo nel trattamento del fibroma uterino. Ulipristal acetato potrebbe quindi rappresentare un ulteriore elemento a supporto di un approccio multidisciplinare finalizzato alla gestione del fibroma uterino che porti alla definizione di un PDTA in grado di uniformare le scelte degli specialisti, modificando, di fatto, l'attuale prevalente orientamento verso l'intervento chirurgico.

### Disclosures

Financial support: This research was made possible by the financial support of Gedeon Richter Italia Srl.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest.

**Local Decision Makers Board:** Pia Adolfi – Vallo della Lucania (SA); Michelina Barbieri – Benevento; Eleonora Cannella – Siracusa; Elvira Cardillo – Enna; Giuseppe Caruso – Siracusa; Rita Castaldo – Nola (NA); Maria Luigia Cenicola – Napoli; Maria Perla Clemente – Catania; Teresa Bruna Contino – Catania; Anna D'Agata – Catania; Costantino Di Carlo – Napoli; Antonella Di Pietro – Gravina (CT); Anna Di Stasio

– Napoli; Maria Grazia Finocchiaro – Siracusa; Vincenza Giangrave – Siracusa; Vincenzo Guida – Vallo della Lucania (SA); Rosanna Interrigi – Ragusa; Gaetana La Ferrera – Catania; Giovanna Lombardo – Siracusa; Antonio Maiorana – Palermo; Carla Marino – Ragusa; Antonella Napoli – Leonforte-Nicosia (EN); Irene Napolitano – Nola (NA); Maria Grazia Pepe – Benevento; Ignazia Poidomani – Ragusa; Franco Rapisarda – Catania; Roberto Ravasio – Milano; Calogero Russo – Enna; Maria Pia Salanitro – Catania; Gaetano Salpietro – Catania; Salvina Schiavone – Catania; Angelo Sciuto – Catania; Francesca Scuderi – Catania; Paola Terzo – Siracusa; Teresa Travaglianti – Catania; Adele Venturelli – Napoli; Adriano Vercellone – Napoli; Maria Rosaria Vesta – Roccadaspide (SA); Alberto Vinci – Catania; Maria Carmela Zappalà – Catania; Francesca Zappalà – Catania; Salvatrice Zappalà – Catania.

## Bibliografia

- Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):571-88.
- Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(1):96-102.
- Gupta S, Jose J, Manyonda I. Clinical presentation of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):615-26.
- Evans P, Brunsell S. Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2007;75(10):1503-8.
- Tropeano G, Amoroso S, Scambia G. Non-surgical management of uterine fibroids. *Hum Reprod Update.* 2008;14(3):259-74.
- Viswanathan M, Hartmann K, McKoy N, et al. Management of uterine fibroids: an update of the evidence. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007;(154):1-122.
- Frederick J, Hardie M, Reid M, et al. Operative morbidity and reproductive outcome in secondary myomectomy: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2002;17(11):2967-71.
- Exacoustòs C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993;82(1):97-101.
- Maiorana A. La patologia, l'attuale approccio terapeutico clinico e le nuove prospettive future nella terapia medica. In: *La donna con fibroma uterino: gestione clinica, socioeconomica e nuove prospettive terapeutiche.* Milano: IMS Health, 2014:4-10.
- Roggeri D. I fibromi uterini nel contesto sanitario, il punto di vista del farmaco-economista. In: *La donna con fibroma uterino: gestione clinica, socioeconomica e nuove prospettive terapeutiche.* Milano: IMS Health, 2014:11-7.
- Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, et al. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health.* 2012;12:6.
- Tropeano G, Di Stasi C, Felici P, et al. Valutazione comparativa dei costi di tre diverse modalità di trattamento dei fibromi uterini: embolizzazione, isterectomia e miomectomia. *Giornale italiano di ostetricia e ginecologia.* 2008;30(8/9):263-8.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2014. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2015. Il rapporto è disponibile consultando il sito web [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it) (ultimo accesso gennaio 2016).
- Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;358:223-31.
- Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, et al. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception.* 2010;82:41-55.
- Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al.; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012;366(5):409-20.
- Friedman AJ, Lobel SM, Rein MS, Barbieri RL. Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonists: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1114-9.
- Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Preoperative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000547.
- Scialli AR, Jestila KJ. Sustained benefits of leuprolide acetate with or without subsequent medroxyprogesterone acetate in the nonsurgical management of leiomyomata uteri. *Fertil Steril.* 1995;64:313-20.
- Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update.* 2005;11(3):293-307.
- Horak P, Mara M, Dunder P, et al. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids in vivo. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:436174.
- Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012;366:421-32.
- Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* 2014;101:1565-73.
- Donnez J, Hudecek R, Donnez O, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2015;103(2):519-27.
- ISTAT. Previsioni della popolazione residente. Italia in cifre, 2014.
- Divakar H. Asymptomatic uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):643-54.
- IMS, data on file.
- Cavallo MC, Gerzeli S, Rognoni C. Analisi dei costi e dell'impatto sul budget derivante dall'introduzione di ulipristal acetato nel trattamento preoperatorio dei sintomi, da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva. Rapporto di ricerca (data on file Gedeon-Richter).
- Lerner D, Mirza FG, Chang H, et al. Impaired work performance among women with symptomatic uterine fibroids. *J Occup Environ Med.* 2008;50(10):1149-57.
- Lee DW, Ozminkowski RJ, Carls GS, et al. The direct and indirect cost burden of clinically significant and symptomatic uterine fibroids. *J Occup Environ Med.* 2007;49(5):493-506.