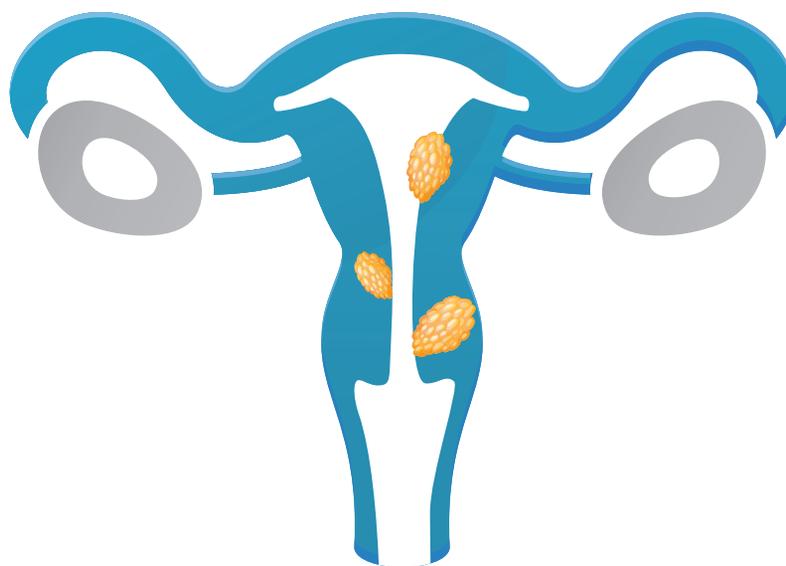
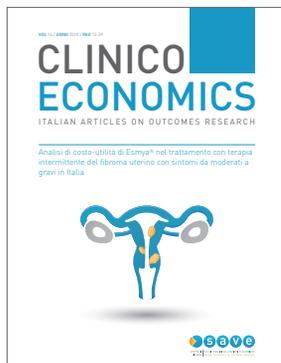


# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi di costo-utilità di Esmya® nel trattamento con terapia intermittente del fibroma uterino con sintomi da moderati a gravi in Italia





ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

[www.clinicoeconomics.eu](http://www.clinicoeconomics.eu)

#### Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

#### Project Assistants

Ersilia Miglioli

M. Chiara Valentino

#### Editorial Board

Alberto Aronica

Giacomo M. Bruno

Mauro Caruggi

Davide Croce

Mauro De Rosa

Sergio Di Matteo

Franco Maggiolo

Maurizio Manto

Chiara Ottolini

Martino Recchia

Edgardo Somigliana

Enrico Torre

Elena Varin

Pierluigi Viale

#### Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.savestudi.it](http://www.savestudi.it)

© S.A.V.E. S.r.l. 2019

Volume n. 14 / 2019 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

**ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - [www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)**

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

**Nota dell'Editore:** nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

# Analisi di costo-utilità di Esmya® nel trattamento con terapia intermittente del fibroma uterino con sintomi da moderati a gravi in Italia

G. L. Colombo<sup>1,2</sup> | S. Di Matteo<sup>1</sup> | M. Oselin<sup>1</sup> | M. C. Valentino<sup>1</sup> | C. Martinotti<sup>1</sup> | G. M. Bruno<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro di Ricerca S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

## ABSTRACT

### BACKGROUND

Uterine Fibromas (UF) are the Most common form of Benign tumors In Women in Fertile age. They develop into the muscular layer of the uterus under the influence of genetic and hormonal stimuli. Current pharmacological treatments are aimed at attenuation of symptoms, in particular excessive bleeding, anemia and pain. The only way to eliminate them is to use surgical intervention. Ulipristal Acetate 5 mg (UPA, Esmya®), a selective progesterone modulator approved for prolonged use, allows you to control symptoms and reduce the volume of the UF allowing to postpone/avoid surgery.

### OBJECTIVE

The objective of the analysis was to evaluate the cost-utility of ulipristal acetate compared to the surgical procedure in treating uterine fibroid patients with moderate to severe symptoms in the age range of 18 to 55 years.

### METHODS

Through the use of a simulation model of Markov, 2 scenarios were simulated: in the scenario WITHOUT UPA all the target patients of the analysis were subjected directly to surgery; in the scenario WITH UPA patients, intermittent therapy with ulipristal acetate (5mg/day for 3 months followed by 2 months of suspension) was administered. In the latter scenario, based on clinical efficacy data, only a few patients, after the therapy cycles with UPA, underwent surgery.

## ABSTRACT

### INTRODUZIONE

I fibromi uterini (FU) sono la forma più comune di tumori benigni nelle donne in età fertile. Essi si sviluppano nello strato muscolare dell'utero sotto l'influenza di stimoli genetici e ormonali. Gli attuali trattamenti farmacologici sono mirati all'attenuazione dei sintomi, in particolare l'eccessivo sanguinamento, l'anemia ed il dolore. L'unico modo per eliminarli consiste nel ricorrere all'asportazione mediante intervento chirurgico. Ulipristal acetato 5 mg (UPA, Esmya®), un modulatore selettivo del progesterone approvato per l'utilizzo prolungato, permette di controllare i sintomi e di ridurre il volume del FU consentendo di posticipare/evitare l'intervento chirurgico.

### OBIETTIVO

L'obiettivo dell'analisi è stato quello di valutare il rapporto di costo-utilità di ulipristal acetato rispetto all'intervento chirurgico nel trattare pazienti affette da fibroma uterino con sintomi da moderati a gravi nella fascia d'età compresa tra 18 e 55 anni.

### METODI

Tramite l'impiego di un modello di simulazione di Markov sono stati simulati 2 scenari: nello scenario SENZA UPA tutte le pazienti target dell'analisi sono state sottoposte direttamente ad intervento chirurgico; nello scenario CON UPA alle pazienti è stata somministrata la terapia intermittente con ulipristal acetato (5mg/die per 3 mesi seguiti da 2 mesi di sospensione). In quest'ultimo scenario, in base ai dati di efficacia

In the analysis, the cost and utility (Quality Adjusted Life Years) of the two scenarios were compared by evaluating the cost-utility ratio (Incremental Cost-Effectiveness Ratio); the time period considered in the base case is equal to 4 treatment cycles that correspond to the maximum refunded by the Italian NHS with UPA (1 year and 8 months). The ICER was then calculated even after 1, 2, 3, 6, 8, 10 treatment cycles with UPA respectively.

## RESULTS

In the base case, the scenario WITH UPA was dominant compared to the scenario WITHOUT UPA as less expensive (€2,805 per patient vs. €3,701 per patient) and more effective (1.335 QALYs per patient vs. 1.329 QALYs per patient). The use of ulipristal acetate 5mg proved to be the dominant strategy even after 1, 2, 3, 6, 8 treatment cycles. Only after 10 treatment cycles, equal to over 4 years, the scenario WITH UPA would be more expensive than the scenario in which all patients are treated surgically already in the first month of simulation; this aspect is more than balanced from the pharmacoeconomic point of view by the increasing increase in the quality of life of UF patients. The ICER obtained after 10 cycles of therapy has in fact proved to be equal to €2,139; A value that is considerably lower than the acceptability threshold (€40,000).

## CONCLUSIONS

In the context of the Italian National Health System (NHS), in almost all the proposed simulations intermittent therapy with ulipristal acetate was found to be the dominant therapeutic option compared to the use of surgery in patients suffering from uterine fibroid with moderate to severe symptoms. In the only simulation (10 cycles) in which the cost of the scenario WITH UPA is higher than that WITHOUT UPA the pharmacoeconomic evaluation is extremely advantageous especially considering that the expenditure in the first scenario is divided in more than 4 years, while that of the second scenario is immediately available. In health assessments is becoming increasingly important the aspect related to the quality of life of patients, which with the choice of the use of UPA intermittent would be increasingly protected and improved.

clinica, solo alcune pazienti, dopo i cicli di terapia con UPA, hanno subito l'intervento chirurgico. Nell'analisi, i costi e l'utilità (Quality Adjusted Life Years) dei due scenari sono stati messi a confronto valutando il rapporto di costo-utilità (Incremental Cost-Effectiveness Ratio); l'intervallo temporale considerato nel caso base è pari a 4 cicli di trattamento che corrisponde al massimo rimborsato dal SSN con UPA (1 anno e 8 mesi). L'ICER è stato poi calcolato anche dopo rispettivamente 1, 2, 3, 6, 8, 10 cicli di trattamento con UPA.

## RISULTATI

Nel caso base lo scenario CON UPA è risultato dominante rispetto allo scenario SENZA UPA in quanto meno costoso (€ 2.805 per paziente vs. € 3.701 per paziente) e più efficace (1,335 QALYs per paziente vs. 1,329 QALYs per paziente). L'impiego di ulipristal acetato 5mg si è dimostrato la strategia dominante anche dopo 1, 2, 3, 6, 8 cicli di trattamento. Solamente dopo 10 cicli di trattamento, pari ad oltre 4 anni, lo scenario CON UPA risulterebbe più costoso dello scenario in cui tutte le pazienti sono trattate chirurgicamente già nel primo mese di simulazione; tale aspetto è più che bilanciato dal punto di vista farmacoeconomico dal crescente aumento della qualità della vita delle pazienti con FU. L'ICER ottenuto dopo 10 cicli di terapia è infatti risultato essere pari a € 2.139; valore nettamente inferiore alla soglia ritenuta di accettabilità (€ 40.000).

## CONCLUSIONI

Nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano, in quasi tutte le simulazioni proposte la terapia intermittente con ulipristal acetato è risultata essere l'opzione terapeutica dominante rispetto al ricorso diretto all'intervento chirurgico nelle pazienti affette da fibroma uterino con sintomi da moderati a gravi. Nell'unica simulazione (10 cicli) in cui il costo dello scenario CON UPA risulta essere superiore a quello SENZA UPA la valutazione farmacoeconomica è estremamente vantaggiosa soprattutto considerando che la spesa nel primo scenario è ripartita in oltre 4 anni, mentre quella del secondo scenario si avrebbe immediatamente. Nelle valutazioni in ambito sanitario sta assumendo sempre maggior importanza l'aspetto legato alla qualità della vita dei pazienti, che con la scelta dell'impiego di UPA intermittente verrebbe quindi sempre più tutelata e migliorata.

## INTRODUZIONE

I fibromi uterini (FU), noti anche come leiomiomi o miomi, sono la forma più comune di tumori benigni nelle donne in età fertile. Essi si sviluppano nello strato muscolare dell'utero sotto l'influenza di stimoli genetici e ormonali<sup>1</sup>, sono costituiti da cellule muscolari lisce e fibroblasti, che sono incorporati nell'abbondante matrice extracellulare e possono raggiungere dimensioni considerevoli.<sup>2</sup> La prevalenza dei fibromi aumenta con l'età, essa risulta infatti molto bassa prima dei 20 anni, e cresce in modo graduale fino a raggiungere un picco in età pre-menopausale, tra i 40 e i 50 anni. In Italia la prevalenza del FU, intesa come numero di casi diagnosticati, è pari al 23,6% delle donne in età fertile.<sup>3</sup> L'incidenza non è nota in quanto più del 50% di questi tumori sono asintomatici e la loro diagnosi è spesso il risultato di un riscontro casuale durante un esame ginecologico o un controllo ecografico.<sup>4</sup> Il 20%-50% delle donne con FU sperimentano abbondante sanguinamento mestruale e pressione pelvica; altri sintomi comuni includono aumento della frequenza urinaria o incontinenza, costipazione, gonfiore addominale, affaticamento dovuto ad anemia da forti emorragie, infertilità, dispareunia.<sup>5</sup> Sono presenti molteplici fattori di rischio associati allo sviluppo dei fibromi uterini: fattori genetici, familiarità, obesità, razza (il rischio di sviluppare FU è 3-9 volte maggiore nelle donne appartenenti all'etnia africana), il non aver avuto gravidanze. Oltre a questi fattori di rischio sembra evidente che la formazione dei fibromi sia ormono-dipendente: la crescita dei fibromi viene influenzata dagli estrogeni, dall'ormone della crescita e dal progesterone, i quali possono indurre i FU e regolarne la formazione e lo sviluppo.<sup>6</sup> Gli attuali trattamenti farmacologici sono mirati alla sola attenuazione dei sintomi, in particolare gli estroprogestinici trattano la menorragia atrofizzando lievemente l'endometrio, i progestinici permettono di controllare l'eccessivo sanguinamento, gli analoghi del GnRH (gonadotropin-releasing hormone, ormone di rilascio delle gonadotropine), finora maggiormente utilizzati, consentono sia la riduzione dei sintomi sia la regressione delle dimensioni dei fibromi. Quest'ultima tipologia di farmaci tuttavia

presenta diversi limiti: il primo di questi è costituito dal cosiddetto "flare-up" iniziale in cui non vi è stimolazione da parte del farmaco; esso determina spesso nelle prime settimane di trattamento un peggioramento dei sintomi prima che si manifestino gli effetti clinici desiderati che, per questo motivo, si mostrano mediamente dopo 2-3 settimane. Un'altra limitazione della terapia con gli analoghi del GnRH è rappresentata dai numerosi effetti collaterali che essi provocano, come riassorbimento osseo, vampate di calore, stanchezza, mal di testa, riduzione della libido, depressione; ciò fa sì che questo trattamento sia solitamente impiegato nel breve termine (3-6 mesi), dopodiché esso viene sospeso.<sup>7</sup> Una volta interrotta la terapia, dati i suoi benefici transitori, si registra un ritorno allo stato clinico iniziale, i fibromi tendono infatti a tornare rapidamente alle loro dimensioni iniziali. L'unico modo per eliminarli consiste nel ricorrere all'asportazione mediante intervento chirurgico, che può essere di tipo conservativo, miomectomia, la quale consiste nella rimozione del fibroma, oppure di tipo demolitivo, isterectomia, che prevede la rimozione dell'utero. In Italia, circa il 66% di questi interventi chirurgici è costituito da isterectomie.<sup>8</sup> Ulipristal acetato 5 mg (UPA, Esmya®), un modulatore selettivo del recettore del progesterone approvato per l'utilizzo prolungato, caratterizzato da un effetto antagonistico parziale tessuto specifico nei confronti del progesterone, è un farmaco che consente di controllare i sintomi e di ridurre il volume del FU consentendo di posticipare o evitare l'intervento chirurgico. Esso presenta tre principali effetti: ha un effetto diretto sui fibromi che permette di ridurre il volume mediante inibizione della proliferazione cellulare e induzione di apoptosi; ha un effetto diretto sull'endometrio che comporta il blocco del sanguinamento uterino; ha un effetto sull'ipofisi che consente l'inibizione dell'ovulazione nella maggior parte delle pazienti e l'induzione dell'amenorrea. Ulipristal acetato ha due diverse indicazioni terapeutiche: è indicato per un ciclo di trattamento pre-operatorio dei sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva; è indicato inoltre nel trattamento intermit-

tente a lungo termine dei FU per ridurre le loro dimensioni ed i sintomi da moderati a gravi da essi causati in donne adulte in età riproduttiva non eleggibili all'intervento chirurgico.<sup>9</sup> Il trattamento intermittente con UPA ha dimostrato in due studi clinici di fase III (PEARL 3<sup>10</sup> e PEARL 4<sup>11</sup>) di controllare in modo efficace i sintomi dei fibromi uterini e di ridurre le dimensioni del fibroma, dopo 2 e 4 cicli di trattamento; di conseguenza esso si è rivelato in grado di migliorare la qualità della vita delle pazienti. Ad oggi è stato pubblicato soltanto uno studio<sup>12</sup> in cui è stata valutata la sua costo-efficacia analizzando il profilo farmacoeconomico italiano dell'uso ripetuto intermittente di UPA 5 mg (massimo 10 cicli di un periodo di 3 mesi ciascuno) rispetto all'uso pre-chirurgico di UPA 5 mg (2 cicli di 3 mesi ciascuno) per il trattamento dei fibromi uterini sintomatici. Da tale confronto il trattamento ripetuto intermittente è stato dimostrato essere costo-efficace rispetto al trattamento pre-chirurgico. La presente analisi mira a completare la precedente ponendosi come obiettivo quello di valutare il rapporto di costo-utilità di ulipristal acetato 5 mg, indicato come trattamento ripetuto intermittente, rispetto all'intervento chirurgico diretto nel trattare pazienti affette da fibroma uterino con sintomi da moderati a gravi nella fascia d'età compresa tra 18 e 55 anni. Tale fascia corrisponde alla popolazione femminile fertile adulta.

## MATERIALI E METODI

L'analisi di costo-utilità condotta si basa su un modello di simulazione di Markov, implementato tramite il software Microsoft Excel®, in cui sono stati simulati 2 scenari: nello scenario SENZA UPA, che corrisponde allo scenario attuale, tutte le pazienti target dell'analisi sono sottoposte direttamente ad intervento chirurgico; nello scenario CON UPA a tali pazienti viene somministrata la terapia intermittente con ulipristal acetato (5mg/die per 3 mesi seguiti da 2 mesi di sospensione). In quest'ultimo scenario, in base ai dati di efficacia clinica di UPA, solo alcune pazienti, dopo i cicli di terapia con UPA, hanno subito l'intervento chirurgico. L'analisi è stata condotta dal punto di vista del Servizio Sanitario

Nazionale (SSN) italiano. In essa i costi e l'utilità (QALYs, Quality Adjusted Life Years) dei due scenari sono stati messi a confronto valutando il rapporto di costo-utilità (ICER, Incremental Cost-Effectiveness Ratio). L'intervallo temporale considerato nel caso base è pari a 4 cicli di trattamento con UPA che corrisponde al massimo scenario rimborsato al momento dal SSN; essendo la durata di un ciclo pari a 5 mesi, tale orizzonte corrisponde quindi ad 1 anno e 8 mesi di terapia. L'ICER è stato poi calcolato anche prima e dopo, rispettivamente a 1, 2, 3, 6, 8, 10 cicli di trattamento con UPA. Il modello, al fine di determinare un risultato che sia il più verosimile possibile rispetto alla reale pratica clinica, permette inoltre di effettuare un'ulteriore simulazione in cui l'intera popolazione target viene distribuita secondo durate di trattamento differenti. In particolare, come illustrato in **Tabella 1**, si è assunto in questo caso che il 5% delle pazienti effettui 1 solo ciclo di trattamento, il 10% ne effettui 2, il 15% ne effettui 3, il 40% ne effettui 4, il 15% ne effettui 6, il 10% ne effettui 8 ed il restante 5% arrivi fino a 10 cicli di trattamento. Come nelle precedenti, anche in questa simulazione sono stati calcolati i costi ed i QALYs complessivi per entrambi gli scenari, CON e SENZA UPA.

## POPOLAZIONE TARGET

Le donne che nel prossimo anno in Italia risulteranno rientrare nella fascia d'età 18-55 anni saranno in totale 14.762.284 (proiezione ISTAT 2019); considerando un dato di prevalenza pari al 13,80%<sup>13</sup>, le pazienti con FU

**TABELLA 1**

Stima della distribuzione delle pazienti target dell'analisi

Durata trattamento (cicli)	Distribuzione pazienti	Fonte
1	5%	Assunzione
2	10%	Assunzione
3	15%	Assunzione
4	40%	Assunzione
6	15%	Assunzione
8	10%	Assunzione
10	5%	Assunzione

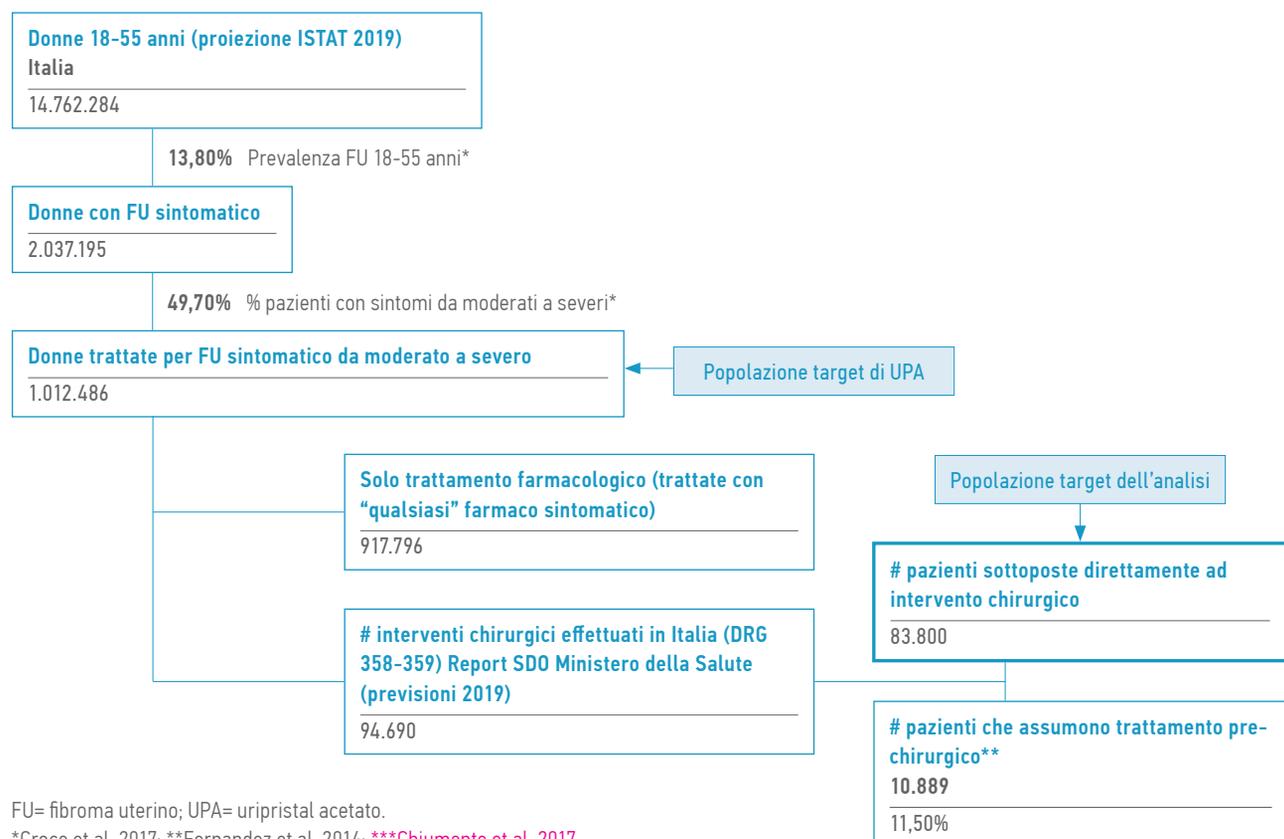
sintomatico sono state stimate essere 2.037.195. Fonti di letteratura affermano che circa la metà di esse (49,70%)<sup>14</sup> presenta sintomi da moderati a gravi, pertanto il numero totale di pazienti che in Italia sarebbe eleggibile a trattamento con uripristal acetato 5 mg risulta essere pari a 1.012.486. Di queste pazienti, sulla base del report SDO 2016 del Ministero della Salute, si prevede che nell'anno 2019 94.690 risultano venire sottoposte ad intervento chirurgico; in particolare, l'11,5%<sup>5</sup> assume prima un trattamento pre-chirurgico, mentre le pazienti rimanenti, pari a 83.800 subiscono direttamente l'operazione senza essere pre-trattate. Esse rappresentano la popolazione target della presente analisi: donne affette da fibroma uterino con sintomi da moderati a gravi nella fascia d'età compresa tra 18 e 55 anni che viene sottoposta direttamente ad intervento chirurgico (**Figura 1**).

## DATI CLINICI

Dall'analisi condotta da Maratea<sup>12</sup>, basata sui risultati dello studio registrativo Pearl IV<sup>11</sup>, è emerso che alla fine di 4 cicli ripetuti intermittenti con uripristal acetato 5 mg è stato possibile evitare l'intervento chirurgico nel 61% delle pazienti in esame. Sulla base di questi dati, nello studio di Maratea viene effettuata l'ipotesi che alla fine di 6 cicli ripetuti intermittenti con UPA 5 mg venga evitato il 72% degli interventi chirurgici, alla fine di 8 cicli ripetuti intermittenti con UPA 5 mg ne vengano evitati l'83% e alla fine di 10 cicli ripetuti intermittenti con UPA 5 mg ne vengano evitati il 94%. In questo studio, seguendo il principio secondo cui sono state formulate tali assunzioni è stato inoltre supposto che alla fine di 1 ciclo ripetuto intermittente con UPA 5 mg venga evitato il 44,5% degli interventi chirurgici, alla fine di 2 cicli ripetuti intermittenti con UPA 5 mg venga evitato il 50% degli interventi chirurgici e alla fine di 3 cicli ripe-

**FIGURA 1**

Popolazione target dell'analisi di costo-utilità



tuti intermittenti con UPA 5 mg venga evitato il 55,5% degli interventi chirurgici. L'insieme di questi dati clinici, riassunto in **Tabella 2**, ha permesso di stimare quante pazienti, nello scenario CON UPA, dovessero affrontare l'intervento chirurgico dopo rispettivamente 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 cicli di terapia con UPA.

Come emerso in letteratura, eventi clinici e sintomi legati al fibroma uterino sono associati a una ridotta qualità della vita nelle pazienti.<sup>15</sup> Nell'analisi, la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) è stata registrata con valori di utilità (descritti in **Tabella 3**), stimati con il metodo dell'EuroQoL-5D, che hanno permesso di ottenere i risultati di Quality Adjusted Life Years (QALYs) necessari per determinare l'ICER. La popolazione del modello è stata suddivisa mese per mese in tre diversi stati di salute: paziente sintomatica, paziente sottoposta ad

intervento chirurgico, paziente in fase post-intervento chirurgico. Ad ognuno di questi stati è stato attribuito un valore di utilità: utilità di 0,83 e 0,72 sono stati applicati rispettivamente agli stati di salute "da lieve a moderato sanguinamento eccessivo" e "grave sanguinamento eccessivo" delle pazienti sintomatiche. Gli stessi valori di utilità sono stati applicati agli stati di salute correlati al sanguinamento dopo l'intervento chirurgico (nel modello è stato utilizzato il valore medio 0,775 per le pazienti sintomatiche pre e post-intervento). Così come nello studio HOPEFUL<sup>16</sup> condotto dal NICE, non sono state assunte differenze tra l'utilità di miomectomia e isterectomia, che è pari a 0,65. Inoltre, nello scenario CON UPA, sulla base dei dati di efficacia forniti da Maratea et al.<sup>12</sup>, alle pazienti in trattamento con uripristal acetato sono stati attribuiti ulteriori QALYs guadagnati

## TABELLA 2

Stima del numero di interventi chirurgici evitati grazie al trattamento intermittente con UPA

	Interventi chirurgici evitati (% pazienti)	Interventi chirurgici effettuati (% pazienti)	Fonte
Dopo 1 ciclo di trattamento intermittente con UPA	44,5%	55,5%	Assunzione
Dopo 2 cicli di trattamento intermittente con UPA	50,0%	50,0%	Assunzione
Dopo 3 cicli di trattamento intermittente con UPA	55,5%	44,5%	Assunzione
Dopo 4 cicli di trattamento intermittente con UPA	61,0%	39,0%	Donnez et al., 2015 (PEARL IV pivotal trial); Maratea, 2016
Dopo 6 cicli di trattamento intermittente con UPA	72,0%	28,0%	Maratea, 2016 (assunzione)
Dopo 8 cicli di trattamento intermittente con UPA	83,0%	17,0%	Maratea, 2016 (assunzione)
Dopo 10 cicli di trattamento intermittente con UPA	94,0%	6,0%	Maratea, 2016 (assunzione)

**TABELLA 3**  
Valori di utilità

Stato di salute	Valore di utilità	Fonte
Disturbo emorragico eccessivo da lieve a moderato	44,5%	Nagy et al. 2014
Disturbo emorragico eccessivo grave	0,72	Nagy et al. 2014
Miomectomia	0,65	Nagy et al. 2014
Post-miomectomia disturbo emorragico eccessivo lieve o moderato	0,83	Nagy et al. 2014
Post-miomectomia disturbo emorragico eccessivo grave	0,72	Nagy et al. 2014
Isterectomia	0,65	Nagy et al. 2014
Post-isterectomia	0,78	Nagy et al. 2014
Trattamento	QALYs guadagnati	Fonte
UPA intermittente (4 cicli)	0,036	Maratea, 2016
UPA intermittente (6 cicli)	0,054	Maratea, 2016
UPA intermittente (8 cicli)	0,072	Maratea, 2016
UPA intermittente (10 cicli)	0,091	Maratea, 2016

grazie a tale cura in seguito a 4, 6, 8, 10 cicli di terapia. Per anni successivi al primo, sulla base di quanto previsto da Linee Guida<sup>17</sup>, nel modello è stato previsto un tasso di sconto dei QALYs pari al 3,5% annuo.

## ANALISI DEI COSTI

I costi inseriti nel modello, illustrati in **Tabella 4**, riflettono la prospettiva del SSN italiano. Avendo essi uno sviluppo temporale superiore all'anno, come da Linee Guida<sup>17</sup>, il modello tiene conto di una procedura di sconto pari al 3,5% annuo. Il totale della spesa stimato per ciascuno dei due scenari è la risultante della somma dei costi diretti generati dalle pazienti dovuti a consumo di farmaci, esecuzione di interventi chirurgici, effettuazione di monitoraggi epatici. Il prezzo ex-factory (al netto delle riduzioni temporanee di legge (-5%) previste ai sensi della determinazione AIFA del 3 luglio 2006 e dell'ulteriore riduzione del 5% ai sensi della determinazione AIFA del 27 settembre 2006) di ulipristal acetato 5 mg è pari a € 134,57 (fonte aggiornata gennaio 2019, software Tunnel<sup>®</sup> della Banca Dati Farmadati Italia<sup>®</sup>). La posologia del farmaco prevede da RCP<sup>9</sup> l'assunzione di una compressa da 5 mg una volta al giorno per cicli di trattamento pari a un periodo massimo di 3 mesi ciascuno, a questi segue un periodo di sospensione di 2 mesi; il costo totale di un ciclo di trattamento con UPA corrisponde pertanto a € 403,71. Nell'analisi sono state condotte simulazioni fino a 10 cicli di trattamento (allineandoci alle ipotesi effettuate nello studio di Maratea et al 2016) ipotizzando che l'intero costo fosse a carico del SSN conducendo quindi un'analisi conservativa in cui non è stata tenuta in considerazione la Nota AIFA 51 (Determina AIFA 26/10/2016 pubblicata sulla G.U. 259

del 5/11/2016, in vigore dal 6/11/2016) secondo cui UPA impiegato per il trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva può essere prescritto a carico del SSN fino ad un massimo di 4 cicli di terapia. Per quanto riguarda gli interventi chirurgici, si è assunto che le pazienti vengano sottoposte a miomectomia o isterectomia in egual frequenza (50% miomectomia, 50% isterectomia), nel modello si è quindi determinato il costo medio dovuto a tali operazioni. Come emerso da un'analisi realizzata da Tropeano et al.<sup>18</sup>, spesso le tariffe di rimborso (DRG) non riescono a coprire gli effettivi costi che le strutture ospedaliere devono sostenere a seguito dell'erogazione degli interventi chirurgici. Entrambe le alternative terapeutiche considerate infatti sono accumulate dallo stesso DRG (DRG 359, Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CC) il quale valore riconosciuto per tali interventi è risultato inferiore al reale costo a carico delle strutture ospedaliere. Volendo condurre un'analisi che sia il più realistica possibile si è deciso quindi di impiegare nel modello le stime di costo determinate da Tropeano et al. che sono pari a € 3.658 per la miomectomia e pari a € 3.744 per l'isterectomia. Come previsto dal RCP di ulipristal acetato<sup>9</sup>, le pazienti in trattamento con UPA devono essere sottoposte a test di funzionalità epatica (transaminasi), il cui costo unitario è di € 1,04 per l'aspartato aminotransferasi (AST) e di € 1,00 per l'alanina transaminasi (ALT). I livelli di questi enzimi epatici devono essere monitorati prima di iniziare il trattamento, durante il trattamento (i test di funzionalità epatica devono essere effettuati una volta al mese durante i primi 2 cicli di terapia; per i cicli successivi invece devono essere condotti una volta pri-

### TABELLA 4

Costi considerati nell'analisi di costo-utilità

Trattamento farmacologico	Costo	Fonte
Ulipristal acetato 28 cpr 5mg (Esmya <sup>®</sup> )	€ 134,57	Banca dati ©Farmadati Italia, Tunnel <sup>®</sup> (prezzo ex-factory)
<b>Costo totale 1 ciclo trattamento</b>	<b>€ 403,71</b>	
Intervento chirurgico	Costo	Fonte
Miomectomia	€ 3.658,00	Tropeano et al. 2008
Isterectomia	€ 3.744,00	Tropeano et al. 2008

ma di ogni nuovo ciclo e quando clinicamente indicato), dopo 2-4 settimane dall'interruzione del trattamento.

## ANALISI DI SENSIBILITÀ

Al fine di testare la robustezza dei risultati dell'analisi, il modello permette di effettuare due analisi di sensibilità di tipo deterministico. Nella prima sono state effettuate variazioni della distribuzione della popolazione target nelle possibili durate di cicli di trattamento; nella seconda è stato fatto variare del  $\pm 5\%$  il tasso degli interventi chirurgici evitati, dopo i vari cicli di trattamento presi in esame, grazie al trattamento intermittente con UPA. In entrambe le analisi sono quindi stati calcolati i costi ed i QALYs complessivi per i due scenari, CON e SENZA UPA, e sono stati valutati eventuali scostamenti dei risultati rispetto al "caso base".

## RISULTATI

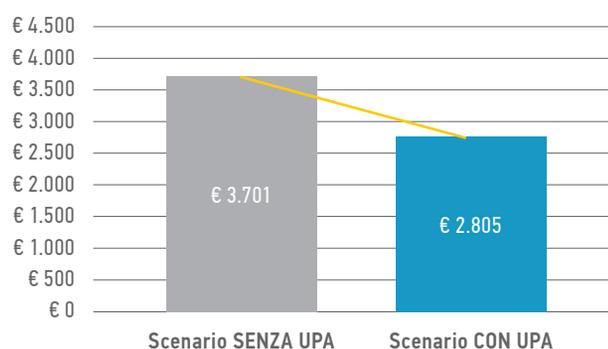
I risultati della presente analisi hanno evidenziato che l'impiego di uripristal acetato 5 mg possa essere la strategia d'elezione nel trattamento delle donne affette da fibroma uterino con sintomi da moderati a gravi in quanto esso permette di controllare efficacemente i sintomi e di ridurre il volume del FU consentendo di posticipare o evitare l'intervento chirurgico, migliorando di conseguenza la qualità della vita delle pazienti. Nel caso base della valutazione, condotta fino a 4 cicli di trattamento con UPA, pari a 1 anno e 8 mesi, lo scenario CON UPA è risultato essere dominante rispetto allo scenario SENZA UPA. La strategia che prevede la somministrazione di uripristal acetato si è rivelata quella meno costosa: considerando i costi che si svilupperebbero per trattare un singolo paziente si è stimato che UPA consentirebbe di ottenere un risparmio complessivo pari a € 896 per paziente nell'arco di tale orizzonte temporale (€ 3.701 per paziente, scenario SENZA UPA vs. € 2.805 per paziente, scenario CON UPA. **Figura 2**), in quanto esso permetterebbe di ritardare o eliminare la necessità di dover essere sottoposti ad operazione che altresì avrebbe comportato ingenti spese per il SSN italiano. Il ridotto ricorso diretto ad intervento chirurgi-

co ha dimostrato inoltre che la scelta di uripristal acetato come trattamento intermittente a lungo termine sia in grado di apportare una maggior qualità della vita nelle donne in terapia. Nell'analisi sono stati registrati 1,329 QALYs per paziente nello scenario SENZA UPA e 1,335 QALYs per paziente nello scenario CON UPA (**Figura 3**). Considerando l'intero pool di pazienti in analisi (N=83.800), la strategia che prevede la somministrazione di uripristal acetato è risultata comportare una spesa pari complessivamente a € 235.050.159, mentre quella senza uripristal acetato una spesa di € 310.145.628; il risparmio totale che l'impiego di UPA permetterebbe di generare nell'arco di 1 anno e 8 mesi sarebbe pertanto pari a € 75.095.470.

Nello studio sono inoltre state effettuate simulazioni a 1, 2, 3, 6, 8, 10 cicli di trattamento con UPA. I risultati di tali simulazioni sono illustrati in **Figura 4** e **5**. L'impiego di uripristal acetato 5mg si è rivelato la strategia do-

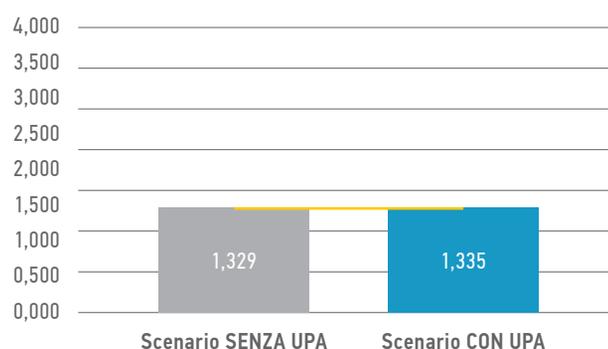
**FIGURA 2**

Costi totali per paziente dopo 4 cicli di trattamento con UPA



**FIGURA 3**

QALYs totali dopo 4 cicli di trattamento con UPA

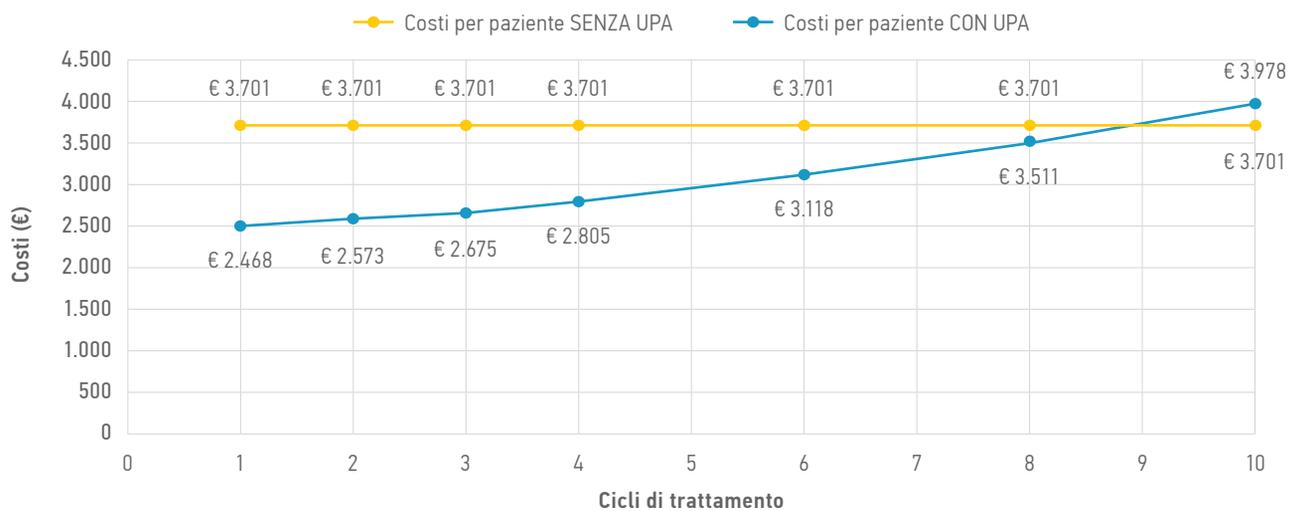


minante anche dopo 1, 2, 3, 6, 8 cicli di trattamento. In tutte queste casistiche lo scenario CON UPA è emerso essere meno costoso e più efficace. L'opzione terapeutica che prevede l'impiego di uripristal acetato si è dimostrata in grado di generare cospicui risparmi, sebbene progressivamente decrescenti nel tempo, compresi tra € 1.233 per paziente dopo 1 ciclo di trattamento (5 mesi) e € 190 per paziente dopo 8 cicli di trattamento (3 anni e 4 mesi). Questi risparmi sono risultati accompagnati ad un aumento di QALYs complessivi via via crescente al protrarsi della durata della terapia: grazie ad UPA si otterrebbero 0,004 QALYs in più per paziente dopo 1

ciclo di trattamento (5 mesi) e 0,070 QALYs in più per paziente dopo 8 cicli di trattamento (3 anni e 4 mesi). Come evidenziato in **Figura 4**, solamente dopo 10 cicli di trattamento, pari ad un'esposizione di oltre 4 anni alla terapia (4 anni e 2 mesi), lo scenario CON UPA risulterebbe più costoso (+ € 277 per paziente) dello scenario in cui tutte le pazienti vengono trattate chirurgicamente già nel primo mese di simulazione. Tale aspetto è tuttavia più che bilanciato farmaco-economicamente dal crescente aumento della qualità della vita delle pazienti con FU, che di fatto presentano 3,241 QALYs per paziente dopo 10 cicli se in trattamento con uripristal acetato,

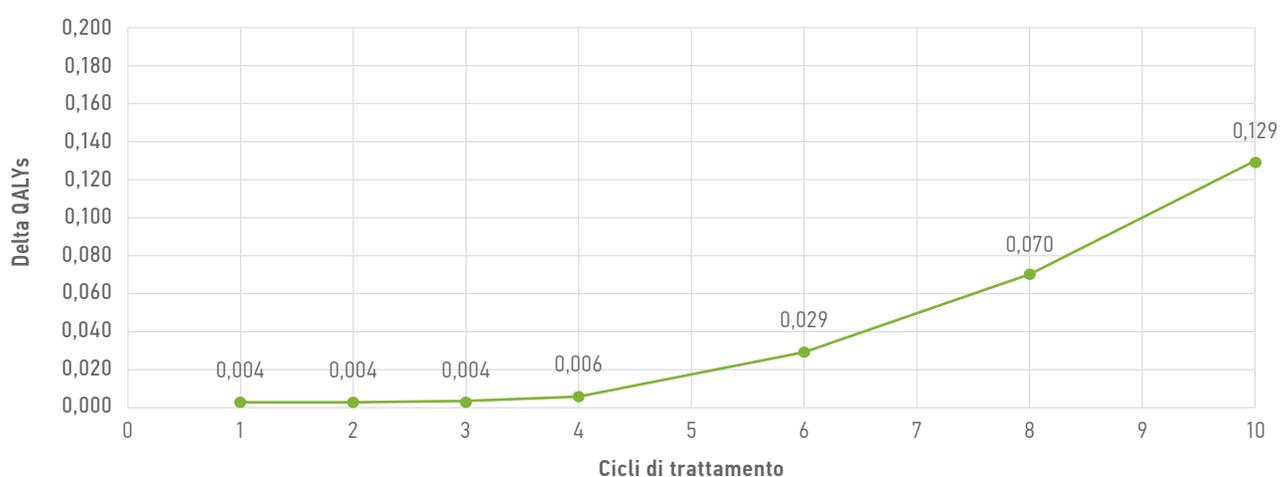
**FIGURA 4**

Costi totali per paziente



**FIGURA 5**

QALYs totali per paziente



valore superiore ai 3,111 QALYs per paziente riscontrati per le pazienti soggette ad intervento chirurgico diretto. L'ICER ottenuto dopo 10 cicli di terapia CON UPA è risultato essere pari a € 2.139; valore nettamente inferiore alla soglia ritenuta di accettabilità (€ 40.000)<sup>17</sup>, pertanto favorevole.

Nel caso in cui l'intera popolazione target venisse assegnata a trattamenti di diversa durata secondo quanto indicato in **Tabella 1**, i risultati dell'analisi hanno confermato che lo scenario con UPA rappresenti la strategia dominante. I costi complessivi determinati sono illustrati in **Figura 6**. Nello scenario senza uripristal acetato la spesa cumulativa riscontrata dalla somma dei costi di tutte le pazienti in esame è risultata pari a € 310.145.628; mentre nello scenario che prevede la somministrazione di uripristal acetato tale spesa cumulativa è risultata pari a € 244.841.784. Il risparmio totale che l'impiego di UPA permetterebbe di ottenere sarebbe pertanto uguale a € 65.303.844. Analogamente, nell'analisi sono stati registrati cumulativamente 123.425,665 QALYs complessivi nello scenario SENZA UPA e 125.220,732 QALYs complessivi nello scenario CON UPA (**Figura 7**).

## RISULTATI DELL'ANALISI DI SENSIBILITÀ

Al fine di verificare la robustezza del modello sono state realizzate due analisi di sensibilità di tipo deterministico (DSA). Come riportato in **Tabella 5**, nella prima analisi sono state effettuate variazioni della distribuzione della popolazione target nelle possibili durate di cicli di trattamento: a conferma dei risultati emersi nel "caso base", in tutte e quattro le simulazioni la strategia CON UPA si è dimostrata dominante.

Nella seconda analisi di sensibilità è stato invece fatto variare del  $\pm 5\%$  il tasso degli interventi chirurgici evitati grazie al trattamento intermittente con UPA. Dalla valutazione dei costi e dei QALYs complessivi calcolati per i due scenari, CON e SENZA UPA, dopo i vari cicli di trattamento presi in esame (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 cicli) non sono emersi sostanziali scostamenti dei risultati rispetto al "caso base". I dati presentati in **Tabella 6** mostrano

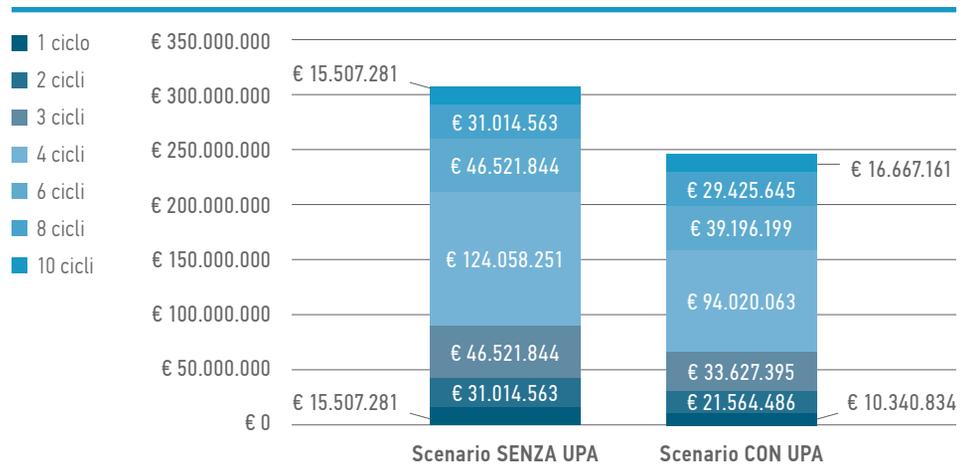
che fino ad 8 cicli di trattamento l'ICER determinato ha confermato che UPA rappresenti la strategia dominante. Come nel "caso base", dopo 10 cicli di trattamento lo scenario CON UPA è risultato di poco più costoso rispetto a quello SENZA UPA ma in grado di apportare una migliore qualità della vita; gli ICER calcolati ribadiscono che la strategia CON UPA sia altamente costo-efficace.

## DISCUSSIONE

Uripristal acetato (UPA) è un farmaco modulatore selettivo del recettore del progesterone indicato per il trattamento orale del fibroma uterino. UPA è impiegato sia come trattamento pre-chirurgico sia come trattamento intermittente a lungo termine nelle pazienti affette da fibroma uterino, con sintomi da moderati a gravi, non eleggibili all'intervento chirurgico. In particolare, per questa sua seconda indicazione uripristal acetato viene considerato un farmaco estremamente innovativo<sup>8</sup>: per la maggior parte delle pazienti, il suo impiego si traduce in un controllo della menorragia rapido e affidabile, nella riduzione delle dimensioni dei fibromi, nel miglioramento dei sintomi e, in molti casi, può prevenire l'isterectomia o l'enucleazione dei fibroidi. Nel complesso, quindi, la sua azione si traduce in un netto miglioramento della qualità della vita delle pazienti. L'efficacia e la sicurezza di UPA come trattamento intermittente per i pazienti con fibroma uterino sintomatici è stata dimostrata in numerosi studi clinici (PEARL I-IV)<sup>9,20,10,11</sup>; tra questi, i risultati dello studio PEARL IV, un trial multicentrico randomizzato di fase III, hanno inoltre permesso nel maggio 2015 l'approvazione di UPA, con una dose giornaliera di 5 mg, come terapia a intervallo a lungo termine (LIT), non limitata in termini di tempo.<sup>2</sup> Ciononostante, attualmente in Italia l'approccio terapeutico al fibroma uterino sintomatico è essenzialmente quello di tipo chirurgico; ciò potrebbe in parte essere dovuto al fatto che ad oggi si riscontra la mancanza di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) ben definito e condiviso. Ciò ha contribuito a lasciare un ampio spazio di discrezionalità allo specialista nel decidere quale approccio terapeutico utilizzare.<sup>8</sup> Questa tendenza implica però

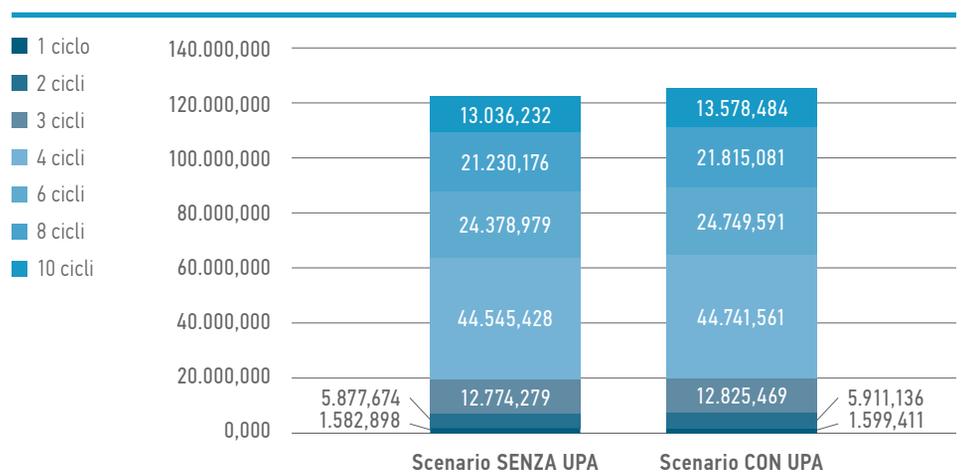
**FIGURA 6**

Costi cumulativi considerando diversa distribuzione delle pazienti per durata di trattamento



**FIGURA 7**

QALYs cumulativi considerando diversa distribuzione delle pazienti per durata di trattamento



maggiori costi per le strutture ospedaliere e una riduzione della qualità di vita per le pazienti; ne è testimonianza lo studio farmaco-economico ungherese condotto da Nagy et al.<sup>21</sup> nella cui analisi di costo-efficacia la terapia pre-operatoria con ulipristal acetato è stata messa a confronto con il ricorso immediato all'intervento chirurgico. Dalla valutazione è emerso che UPA sia altamente costo-efficace: con un ICER estremamente favorevole pari a €3.575/QALY il suo impiego è risultato essere in grado di migliorare la qualità della vita delle pazienti; in particolare è stato stimato che esso consenta di apportare ulteriori 0,18 QALYs/paziente. In Italia ad oggi è stato pubblicato soltanto uno studio<sup>12</sup> in cui è stata valutata la costo-efficacia di UPA; in tale analisi sono state comparate le due diverse indicazioni terapeutiche di ulipristal acetato 5 mg: l'uso ripetuto intermittente (massimo 10 cicli di un periodo di 3 mesi ciascuno) e l'uso pre-chirurgico (2 cicli di 3 mesi ciascuno). Da tale

confronto il trattamento ripetuto intermittente a lungo termine è stato dimostrato essere costo-efficace rispetto al trattamento pre-chirurgico; la valutazione ha dimostrato che UPA abbia un profilo farmaco-economico favorevole fino a 10 cicli ripetuti e che rappresenti un'opzione di trattamento a basso costo per il SSN italiano. La presente analisi mira quindi a completare le precedenti ponendosi come obiettivo quello di valutare il rapporto di costo-utilità di ulipristal acetato 5 mg, indicato come trattamento ripetuto intermittente, rispetto all'intervento chirurgico diretto nel trattare pazienti affette da fibroma uterino con sintomi da moderati a gravi. I risultati evidenziano un trend di minor spesa grazie all'impiego di UPA rispetto al ricorso diretto all'intervento chirurgico. Nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano, nelle simulazioni proposte nel presente lavoro da 1 a 8 cicli di trattamento la terapia intermittente con ulipristal acetato è risultata essere l'opzione terapeutica

**TABELLA 5**

Risultati della prima analisi di sensibilità

Durata trattamento (cicli)	Distribuzione pazienti				
	Caso base	Simulazione 1	Simulazione 2	Simulazione 3	Simulazione 4
1	5%	10,0%	3,0%	2,0%	30,0%
2	10%	12,5%	9,0%	5,0%	25,0%
3	15%	15,5%	13,0%	8,0%	20,0%
4	40%	24,0%	50,0%	10,0%	10,0%
6	15%	15,5%	13,0%	20,0%	8,0%
8	10%	12,5%	9,0%	25,0%	5,0%
10	5%	10,0%	3,0%	30,0%	2,0%
<b>Δ Costi totali</b>	-€ 65.303.844	-€ 60.728.888	-€ 67.410.852	-€ 27.958.749	-€ 83.563.538
<b>Δ QALYs totali</b>	1.795,067	2.444,030	1.502,517	5.309,593	1.007,032
<b>ICER</b>	<b>Dominante</b>	<b>Dominante</b>	<b>Dominante</b>	<b>Dominante</b>	<b>Dominante</b>

**TABELLA 6**

Risultati della seconda analisi di sensibilità

		Δ Costi totali	Δ QALYs totali	ICER
1 ciclo di trattamento	-5%	-€ 1.048	0,003	<b>Dominante</b>
	+5%	-€ 1.418	0,004	<b>Dominante</b>
2 cicli di trattamento	-5%	-€ 953	0,003	<b>Dominante</b>
	+5%	-€ 1.302	0,004	<b>Dominante</b>
3 cicli di trattamento	-5%	-€ 863	0,004	<b>Dominante</b>
	+5%	-€ 1.189	0,005	<b>Dominante</b>
4 cicli di trattamento	-5%	-€ 744	0,005	<b>Dominante</b>
	+5%	-€ 1.048	0,006	<b>Dominante</b>
6 cicli di trattamento	-5%	-€ 453	0,028	<b>Dominante</b>
	+5%	-€ 713	0,031	<b>Dominante</b>
8 cicli di trattamento	-5%	-€ 80	0,067	<b>Dominante</b>
	+5%	-€ 299	0,073	<b>Dominante</b>
10 cicli di trattamento	-5%	€ 366	0,124	<b>€ 2.944</b>
	+5%	€ 187	0,134	<b>€ 1.394</b>

dominante rispetto all'intervento chirurgico. In particolare, nel caso base (4 cicli di trattamento, pari a 1 anno e 8 mesi) grazie all'impiego di UPA si è stimato di poter ottenere un risparmio pari a € 896 per paziente ed un miglioramento della qualità della vita dato da un incremento complessivo di 0,006 QALYs per paziente. Analogamente, anche le simulazioni effettuate a 1, 2, 3, 6, 8 cicli di trattamento con uripristal acetato hanno dimostrato che UPA rappresenti il trattamento meno costoso e più efficace: in grado di generare risparmi, compresi tra € 1.233 per paziente dopo 1 ciclo di trattamento (5 mesi) e € 190 dopo 8 cicli di trattamento (3 anni e 4 mesi),

accompagnati da un aumento di QALYs progressivamente crescente al protrarsi della durata della terapia (0,004 QALYs per paziente dopo 1 ciclo di trattamento e 0,070 QALYs per paziente dopo 8 cicli di trattamento). Nella simulazione realizzata fino a 10 cicli di trattamento con uripristal acetato, pari ad un'esposizione di oltre 4 anni alla cura (4 anni e 2 mesi), UPA è risultato l'approccio terapeutico più costoso, tuttavia in grado di determinare un miglioramento della qualità della vita delle pazienti. Di fatto, anche quest'ultima valutazione farmaco-economica è emersa essere estremamente vantaggiosa, soprattutto considerando che nel primo

caso (trattamento intermittente con UPA) la spesa pari a € 3.978 per paziente dovrebbe venire affrontata in maniera dilazionata nell'arco di più di 4 anni, mentre quella pari a € 3.701 per paziente dovuta al ricorso diretto all'intervento chirurgico verrebbe sostenuta interamente al mese 1. Questi risultati sono stati confermati ulteriormente dalla simulazione in cui la popolazione in analisi è stata ripartita in trattamenti che potevano avere diversa durata. La strategia CON UPA è emersa essere dominante: complessivamente meno costosa ed in grado di migliorare maggiormente la qualità della vita delle pazienti. Nelle valutazioni in ambito sanitario sta peraltro assumendo sempre maggior importanza l'aspetto legato alla qualità della vita dei pazienti, che con la scelta dell'impiego di uripristal acetato intermittente verrebbe quindi sempre più tutelata e migliorata. La presente analisi presenta tuttavia alcuni limiti: uno di questi è rappresentato dal fatto che attualmente non ci sono studi clinici in letteratura che riportino in modo oggettivo di quanto il trattamento intermittente con UPA possa ridurre la necessità di ricorrere ad intervento chirurgico. I dati impiegati nel modello farmacoeconomico, tratti dallo studio di Maratea<sup>12</sup>, derivano infatti da un'analisi di dati non pubblicati dello studio registrativo PEARL IV<sup>11</sup> recuperati dallo stesso autore da database privati di Gedeon Richter. Nel modello non sono stati considerati gli eventi avversi legati ai due diversi approcci terapeutici in esame e le prestazioni associate alla gestione di tali eventi erogate in regime ambulatoriale, di day hospital o di ricovero ordinario. Questa tuttavia è stata una scelta di tipo conservativo: dal momento che le reazioni avverse in seguito ad intervento chirurgico sarebbero più gravi rispetto a quelle riscontrate con il trattamento con UPA si è volutamente scelto di omettere questi dati. Gli eventi avversi dovuti a UPA, registrati in studi di fase III, sono stati infatti solamente di tipo lieve e moderato (95,0%), non hanno causato la sospensione del prodotto medicinale (98,0%) e si sono risolte spontaneamente.<sup>9</sup> Il monitoraggio epatico, già considerato nelle valutazioni di spesa con UPA in questo studio, garantisce inoltre la sicurezza di utilizzo del farmaco nella pratica clinica corrente. Un ulteriore limite è costituito dal metodo con

cui sono stati determinati i dati riguardanti la qualità della vita delle pazienti in esame. I valori di qualità della vita impiegati nell'analisi sono infatti quelli calcolati da Rowen e Brazier<sup>22</sup>, i quali hanno eseguito un esercizio di mappatura per trasformare in punteggi EQ-5D i risultati UFS-QOL dello studio PEARL<sup>20</sup>, in cui è stata misurata la qualità della vita delle pazienti nei diversi stati di salute utilizzando il questionario specifico per la malattia Uterine Fibroid Symptom e Quality of Life (UFS-QOL). Gli autori stessi all'interno del loro lavoro<sup>22</sup> dichiarano che, nonostante essi abbiano applicato il più appropriato algoritmo per convertire i dati di UFS-QOL in valori di utilità, ci siano comunque delle incertezze sui risultati. Nel modello inoltre sono stati considerati solo costi diretti, pertanto in futuro si potrebbe realizzare un'ulteriore analisi in cui vengano inclusi anche i costi indiretti, correlati alla produttività. In conclusione, la valutazione economica realizzata dimostra che la terapia intermittente con uripristal acetato comporti un miglioramento della qualità della vita delle pazienti e nel complesso rappresenti in Italia un'opzione di trattamento costo-efficace per la cura delle pazienti affette da fibroma uterino con sintomi da moderati a gravi. Il trattamento con UPA è risultato in grado di generare un cospicuo risparmio complessivo per il Sistema Sanitario Nazionale italiano sia grazie alla riduzione di spesa associata al trattamento farmacologico, sia grazie alla riduzione di spesa associata agli interventi chirurgici. L'inserimento di questo approccio terapeutico nel panorama della patologia in esame può pertanto avere un importante impatto nell'ottimizzazione dei consumi di risorse per il SSN. La terapia con uripristal acetato potrebbe inoltre soddisfare un "clinical unmet need": permettendo di ritardare o eliminare la necessità di dover essere sottoposti ad operazione, questo trattamento intermittente a lungo termine risulta estremamente efficace nel migliorare la qualità della vita nelle donne in terapia.

### CONFLITTO DI INTERESSI

Questo lavoro è stato svolto attraverso il contributo economico incondizionato di Gedeon Richter Italia S.r.l.

## REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. Rice et al., Etiology, diagnosis, and management of uterine leiomyomas. *J Midwifery Womens Health*. 2012 May-Jun;57(3):241-7. doi: 10.1111/j.1542-2011.2012.00176.x. Epub 2012 May 15.
2. Rabe et al., Selective Progesterone Receptor Modulators for the Medical Treatment of Uterine Fibroids with a Focus on Ulipristal Acetate. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 1374821. Published online 2018 Jun 24. doi: 10.1155/2018/1374821.
3. Downes et al., The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Sep;152(1):96-102. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.012.
4. Wise et al., Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(1):2-24.
5. Chiumente et al., Burden of uterine fibroids in Italy: epidemiology, treatment outcomes, and consumption of health care resources in more than 5,000 women. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017 Aug 29;9:525-535. doi: 10.2147/CEOR.S139335.
6. Evans et al., Uterine Fibroid Tumors: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2007 May 15;75(10):1503-1508.
7. Miller et al., Unmet therapeutic needs for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009 Jan-Feb;16(1):11-21. doi: 10.1016/j.jmig.2008.08.015.
8. Di Carlo et al., La gestione clinica ed economica del fibroma uterino: il punto di vista di un Decision Makers Board. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2016; 3(3): 159-164. DOI: 10.5301/GRH-TA.5000223.
9. RCP Ulipristal acetate. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/esmya-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/esmya-epar-product-information_it.pdf).
10. Donnez et al., Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101(6): 1565-1573 (PEARL III pivotal trial).
11. Donnez et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015;103:519-27.e3 (PEARL IV pivotal trial).
12. Maratea et al., Repeated-intermittent use of ulipristal acetate for the management of uterine fibroids: an Italian pharmaco-economic evaluation. *Minerva Ginecol*. 2016 Feb;68(1):15-20.
13. Croce et al. Valutazione multidimensionale comparativa delle alternative tecnologiche conservative per la cura dei fibromi uterini. *Università Cattaneo Research Reports* 1, 2017.
14. Fernandez et al., Prevalence of uterine fibroids in France and impact on quality of life: results of a survey among 2500 women between 30-55 years. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 43(9): 721-727
15. Spies et al., The UFS-QOL a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002;99:290-300.
16. Hirst et al., A multi-centre retrospective cohort study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids. *The HOPEFUL study. Health Technol Assess* 2008;12:1-248. iii.
17. Fattore G. AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria). Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *Linee guida*. 2009;10(2):9.
18. Tropeano et al., Valutazione comparativa dei costi di tre diverse modalità di trattamento dei fibromi uterini: embolizzazione, isterectomia e miomectomia. *Giorn. It. Ost. Gin. Vol. XXX - n. 8/9 Agosto-Settembre* 2008.
19. Donnez et al., Ulipristal acetate versus placebo for

- fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2;366(5):409-20. doi: 10.1056/NEJMoa1103182. (PEARL I pivotal trial).
20. Donnez et al., Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366:421-432. DOI: 10.1056/NEJMoa1103180 (PEARL II pivotal trial).
21. Nagy et al., The cost-effectiveness of ulipristal acetate tablets in treating patients with moderate to severe symptoms of uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Apr;175:75-81. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.01.022.
22. Rowen, Brazier. Estimation of EQ-5D Utilities Using the UFSQOL. Data on file at Gedeon Richter Plc; 2011.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.clinicoeconomics.eu](http://www.clinicoeconomics.eu) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it) | [www.savedigital.it](http://www.savedigital.it)





CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.clinicoeconomics.eu](http://www.clinicoeconomics.eu) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it) | [www.savedigital.it](http://www.savedigital.it)