

NOTA 51

<p>Analoghi del LHRH:</p> <ul style="list-style-type: none">• buserelina• goserelina• leuprorelina• triptorelina <p>Modulatori selettivi del Recettore del Progesterone:</p> <ul style="list-style-type: none">• ulipristal acetato <p>Antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine, estrogeno e progestinico (in associazione):</p> <ul style="list-style-type: none">• relugolix, estradiolo (come emiidrato) (E2), noretisterone acetato (NETA)	<p>La presente Nota AIFA ha l'obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità e di rimborsabilità da parte del SSN degli analoghi LHRH, di ulipristal acetato 5 mg e della associazione di relugolix, estradiolo e noretisterone acetato.</p> <p><i>La prescrizione del singolo farmaco dovrà:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- <i>tener conto dei dosaggi e delle durate del trattamento autorizzati per le specifiche indicazioni consultando il rispettivo RCP, salvo quando diversamente esplicitato nella nota;</i>- <i>avvenire su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano;</i>- <i>essere limitata alle seguenti condizioni:</i><ul style="list-style-type: none">• carcinoma della prostata<ul style="list-style-type: none">- buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina come da indicazione autorizzata• carcinoma della mammella<ul style="list-style-type: none">- goserelina, leuprorelina, triptorelina come da indicazione autorizzata• endometriosi genitale ed extragenitale (I-IV)<ul style="list-style-type: none">- goserelina, leuprorelina, triptorelina come da indicazione autorizzata• fibromi uterini<ul style="list-style-type: none">- goserelina, leuprorelina, triptorelina con la seguente limitazione: trattamento intermittente (fino ad un massimo di 4 cicli) dei sintomi da moderati a gravi di fibromi dell'utero in donne adulte che non hanno raggiunto la menopausa quando l'embolizzazione di fibroma uterino e / o le opzioni di trattamento chirurgico non sono adatte o hanno fallito.- ulipristal acetato con la seguente indicazione: trattamento intermittente (della durata di 3 mesi) dei sintomi da moderati a gravi di fibromi dell'utero in donne adulte che non hanno raggiunto la menopausa quando
--	--

	<p>l'embolizzazione di fibroma uterino e / o le opzioni di trattamento chirurgico non sono adatte o hanno fallito.</p> <ul style="list-style-type: none"> - relugolix + estradiolo + noretisterone acetato <p>con la seguente limitazione: trattamento fino ad un massimo di 24 mesi continuativi dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini in donne adulte in età fertile quando il trattamento chirurgico non rappresenti l'opzione di scelta sulla base di una valutazione clinica individuale. La possibilità di considerare ulteriori cicli di trattamento potrebbe essere considerata in base alla valutazione clinica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • trattamento prechirurgico dei fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva <ul style="list-style-type: none"> - goserelina, leuprorelina, triptorelina <p>Con le seguenti durate di trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ durata di 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia della paziente metrorragica; ▪ durata di 1 mese: per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini per via isteroscopica. • pubertà precoce <ul style="list-style-type: none"> - leuprorelina, triptorelina
--	---

BACKGROUND

I farmaci analoghi dell'ormone stimolante il rilascio delle gonadotropine (analoghi del GnRH) hanno un ampio utilizzo nella pratica clinica grazie al loro meccanismo di azione. Essi producono un'iniziale stimolazione delle cellule ipofisarie che provoca la secrezione dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) e dell'ormone luteinizzante (LH), mentre un trattamento prolungato determina desensibilizzazione dei recettori ipofisari e inibizione della produzione di entrambi gli ormoni gonadotropi, determinando funzionalmente una condizione di castrazione farmacologica. Questo fenomeno trova una vasta applicazione terapeutica in ambito clinico in un'ampia gamma di patologie¹.

EVIDENZE DISPONIBILI

Carcinoma prostatico: in virtù dell'elevata ormono-dipendenza del carcinoma della prostata, la deprivazione androgenica (riduzione dei livelli circolanti di testosterone) indotta da terapie ormonali rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica, e trova spazio anche nel trattamento di quei pazienti con malattia più limitata non candidabili a trattamento locale esclusivo con intento curativo. Gli analoghi dell'ormone GnRH (buserelina, goserelina, leuprorelina e triptorelina) sono i farmaci di prima scelta per il trattamento del carcinoma della prostata ormono-sensibile, in virtù dell'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi da essi indotta. La castrazione farmacologica ottenuta mediante l'impiego di agonisti GnRH può indurre un peggioramento dei sintomi nella fase iniziale del trattamento a causa dell'iniziale, ancorché transitorio, incremento dei livelli di testosterone che, stimolando la crescita tumorale, può precipitare fenomeni di compressione midollare o di ostruzione delle vie urinarie, oppure determinare un peggioramento del dolore legato alla presenza di metastasi ossee (fenomeno del *flare-up*). Il *flare up* può essere evitato mediante il trattamento concomitante o iniziale, di solito della durata di 4 settimane, con antiandrogeni, in grado di antagonizzare l'azione degli androgeni a livello recettoriale, neutralizzando in tal modo gli effetti paradossi causati dall'aumento iniziale dei livelli di testosterone².

Carcinoma mammario: l'uso clinico degli analoghi dell'ormone GnRH (goserelina, leuprorelina e triptorelina) è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi a seguito dell'induzione dello stato menopausale. Questa indicazione è limitata alle donne in premenopausa e perimenopausa (che nel caso siano isterectomizzate abbiano un profilo ormonale conseguente) in cui l'espressione dei recettori per estrogeni e/o progesterone sia positiva o sconosciuta³.

Pubertà precoce: gli analoghi GnRH, per le loro modalità d'azione, trovano l'impiego ottimale nelle forme centrali e complete di pubertà precoce, con prematura attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (forme gonadotropino-dipendenti). Pur nella difficoltà di definire con precisione l'inizio della pubertà fisiologica⁴⁻⁵, il beneficio clinico degli analoghi GnRH è maggiormente definito al di sotto degli 8 anni per le femmine e dei 10 anni per i maschi. I benefici della terapia per la pubertà precoce includono una completa cessazione del ciclo mestruale nelle ragazze, l'interruzione o un netto rallentamento della maturazione dei caratteri sessuali secondari, la prevenzione della maturazione scheletrica precoce, la prevenzione della riduzione della statura in età adulta e il restaurarsi di comportamenti adeguati all'età anagrafica⁶⁻⁸.

Endometriosi: essendo gli impianti endometriali ectopici soggetti alle stesse influenze ormonali cicliche dell'endometrio normale, la capacità del GnRH di provocare uno stato di ipoestrogenismo con amenorrea reversibile è alla base dell'impiego degli analoghi GnRH nel

trattamento dell'endometriosi. Il loro utilizzo nella terapia dell'endometriosi determina una riduzione importante dei dolori e una involuzione degli impianti nell'endometrio⁹⁻¹¹. In caso di infertilità associata ad endometriosi, la prescrizione di analoghi GnRH prima dell'utilizzo di tecniche di procreazione medicalmente assistita si associa ad una aumentata probabilità di successo del trattamento dell'infertilità¹². La malattia endometriosa si caratterizza, a seconda della localizzazione anatomica, per la presenza di lesioni a sede ovarica, lesioni a sede peritoneale superficiale e lesioni a sede peritoneale profonda. In molti casi tali localizzazioni coesistono, tuttavia tale suddivisione è utile per l'orientamento diagnostico e terapeutico¹³. La classificazione clinico-anatomica più diffusa utilizza lo score codificato dall'*American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) che valuta le localizzazioni delle lesioni, la profondità delle stesse e le eventuali aderenze negli organi pelvici, distinguendo la malattia in quattro stadi principali a ciascuno dei quali corrisponde un punteggio: stadio I (malattia minima) – score 1-5; stadio II (malattia lieve) – score 6-15; stadio III (malattia moderata) – score 16-40; stadio IV (malattia grave) – score >40¹⁴⁻¹⁵.

Fibromatosi uterina: il fibroma uterino (FU) è la neoplasia pelvica benigna che con maggiore frequenza interessa l'apparato genitale femminile¹⁶⁻¹⁷. I fibromi sono rari prima della pubertà, aumentano di prevalenza durante l'età riproduttiva per poi diminuire di volume dopo la menopausa¹⁸.

Gli analoghi GnRH, determinando uno stato di ipogonadismo ipogonadotropo indotto dalla stimolazione continua del recettore per il GnRH, si sono dimostrati efficaci nel diminuire il volume totale dell'utero, il volume dei miomi uterini ed il sanguinamento ad essi connesso. È stato inoltre ipotizzato che gli analoghi del GnRH favoriscano fenomeni di degenerazione ialina e necrosi a livello delle cellule miomatose, riducendone il volume e le dimensioni e determinando una riduzione del flusso ematico a livello uterino. Tuttavia l'utilizzo di tali farmaci, a causa degli effetti collaterali e dei rischi connessi al loro utilizzo prolungato, deve essere limitato a brevi periodi di tempo in fase preoperatoria per ridurre le dimensioni e la vascolarizzazione del fibroma¹⁹⁻³². Il trattamento per tre mesi con analoghi GnRH di pazienti metrorragiche, in preparazione ad interventi chirurgici sull'utero, ha determinato una netta riduzione delle formazioni fibroidi uterine ed aumenta il successo di interventi di tipo conservativo che consentono di preservare la fertilità in donne giovani. In casi selezionati (ad esempio, nelle pazienti in peri-menopausa o in quelle ad alto rischio chirurgico o anestesilogico o con forti anemie legate alla menorragia), l'uso degli analoghi GnRH si è dimostrato utile nell'evitare il ricorso alla chirurgia o nel ridurre il rischio chirurgico quando l'intervento è necessario.

Ulipristal acetato è un Modulatore Selettivo del Recettore del Progesterone (SPRM), attivo per via orale, caratterizzato da un effetto antagonistico parziale tessuto-specifico nei confronti del progesterone. Interagendo con i recettori progestinici presenti nell'endometrio, ulipristal acetato riduce le dimensioni del fibroma per inibizione della

proliferazione cellulare e induzione di apoptosi delle cellule del fibroma e determina un rapido controllo del sanguinamento uterino. Inoltre il farmaco, agendo sull'asse ipotalamo-ipofisi, determina un'inibizione dell'ovulazione e induzione di amenorrea, mantenendo al contempo livelli di estradiolo da fase follicolare media²³. Nel breve periodo, per durate di trattamento di 3 mesi, il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre le dimensioni dei fibromi e nell'assicurare un'efficace e rapido controllo delle emorragie²⁴⁻²⁵. Recentemente studi clinici a lungo termine hanno dimostrato la possibilità di ripetere i cicli di trattamento, fino ad un massimo di quattro cicli, determinando un rapido controllo del sanguinamento uterino e la riduzione del volume dei fibromi uterini clinicamente rilevante nella maggioranza delle pazienti²⁶⁻²⁷. Nel 2017, su richiesta della Commissione Europea, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione di ulipristal acetato, impiegato per il trattamento dei fibromi uterini, per il verificarsi di gravi effetti tossici epatici (inclusi quattro casi di trapianto di fegato) a seguito dell'assunzione. Pertanto, nel 2018, sono state emanate raccomandazioni finali allo scopo di minimizzare tale rischio di tossicità. In particolare, il comitato per la sicurezza dei medicinali (PRAC) ha raccomandato di limitare l'utilizzo di ulipristal, di valutare la funzionalità epatica prima, durante e a conclusione del trattamento e di controindicarne l'impiego nelle pazienti con malattia epatica nota. L'RCP del farmaco è stato quindi modificato recependo le raccomandazioni del PRAC e limitando l'indicazione autorizzata²⁸.

È stata recentemente autorizzata una combinazione costituita da relugolix (40 mg), in associazione ad estradiolo (E2 1 mg) e noretisterone acetato (NETA 0,5 mg).

Relugolix è un antagonista non peptidico del recettore per il GnRH che si lega ai recettori per il GnRH nell'ipofisi anteriore e li inibisce. Nella specie umana l'inibizione del recettore per il GnRH determina una riduzione dose-dipendente del rilascio di ormone luteinizzante (LH) e di ormone follicolo-stimolante (FSH) dall'ipofisi anteriore. Di conseguenza, le concentrazioni di LH e FSH in circolo vengono ridotte. La riduzione delle concentrazioni di FSH impedisce la crescita e lo sviluppo dei follicoli, riducendo così la produzione di estrogeno. La prevenzione del picco di LH inibisce l'ovulazione e lo sviluppo del corpo luteo, precludendo la produzione di progesterone.

L'estradiolo (E2) è uguale all'ormone prodotto per via endogena ed è un potente agonista dei sottotipi di recettore nucleare degli estrogeni (ER). L'estradiolo somministrato per via esogena allevia i sintomi associati a uno stato ipoestrogenico come i sintomi vasomotori e la perdita di densità minerale ossea.

Il noretisterone acetato (NETA) è un progestinico sintetico. Poiché gli estrogeni promuovono la crescita dell'endometrio, gli estrogeni non contrastati aumentano il rischio di iperplasia endometriale e cancro. L'aggiunta di un progestinico riduce il rischio di iperplasia endometriale indotto da estrogeni nelle donne non sottoposte a isterectomia.

Il razionale di questa associazione di principi attivi, si basa sul concetto di "soglia estrogenica" per un ottimale bilancio rischio/beneficio nel trattamento medico dei fibromi uterini sintomatici. Grazie alla combinazione ottimale di un GnRH antagonista (40 mg) e

E2/NETA (1 mg/0.5 mg), si mantiene una concentrazione di estrogeni sufficiente per limitare gli effetti e i sintomi di ipoestrogenismo che si avrebbero con il solo antagonista (assenza di vampate di calore, protezione della massa ossea) ed inoltre tale concentrazione risulta nella “soglia”, ossia ottimale, rispetto alle concentrazioni di estradiolo, che possano invece provocare un’attività di stimolo del fibroma stesso e quindi la conseguente sintomatologia²⁹.

L’efficacia e la sicurezza dell’associazione GnRH antagonista + E2/NETA (Ryeqo®) sono state prevalentemente dimostrate in due studi clinici multicentrici di Fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (LIBERTY 1 e LIBERTY 2). Dopo la somministrazione di relugolix, assunto una volta al giorno alla dose di 40 mg si sono osservate riduzioni rapide e dose-dipendenti delle concentrazioni plasmatiche di LH, FSH ed estradiolo in circolo; si è inoltre osservata una riduzione, sin dalla prima valutazione (Settimana 4), della perdita di sangue mestruale (MBL) rispetto al basale anche se non è stata dimostrata una riduzione delle dimensioni dei fibromi. In un singolo studio di coorte in donne sane in premenopausa a cui è stato somministrato il GnRH antagonista + E2/NETA una volta al giorno si è osservata la soppressione della crescita follicolare per tutto il periodo di trattamento e l’inibizione dell’ovulazione nel 100% delle donne³⁰.

L’associazione GnRH antagonista + E2/NETA ha un’efficacia contraccettiva dopo almeno un mese di assunzione. Le donne in età fertile devono essere avvertite che l’ovulazione ritornerà rapidamente dopo l’interruzione del trattamento.

Sulla base delle evidenze disponibili si raccomanda il trattamento fino ad un massimo di 24 mesi continuativi dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini in donne adulte in età fertile quando il trattamento chirurgico non rappresenti l’opzione di scelta sulla base di una valutazione clinica individuale. La possibilità di considerare ulteriori cicli di trattamento potrebbe essere considerata in base alla valutazione clinica.

PARTICOLARI AVVERTENZE

Gli analoghi GnRH inducono, in relazione al loro stesso meccanismo di azione, uno stato di ipoestrogenismo secondario che può portare all’insorgenza di effetti collaterali specifici (vampate di calore, perdita della potenza e della libido, *fatigue*, riduzione della massa muscolare, osteoporosi, anemia), che possono ripercuotersi sullo stato di salute generale dei pazienti e sulla loro qualità di vita.

Relativamente all’utilizzo degli analoghi GnRH nel tumore della prostata, è stata recentemente descritta la correlazione tra deprivazione androgenica e sindrome metabolica, contraddistinta da un incremento dei livelli ematici di colesterolo LDL e trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa e ridotta tolleranza glucidica²⁸. Tale sindrome si associa allo sviluppo di diabete mellito di tipo II e ad un

aumentato rischio cardiovascolare. La presenza di sindrome metabolica è stata stimata in più del 50% dei pazienti con carcinoma della prostata sottoposti ad ADT, già dopo un solo anno di trattamento. Inoltre il rischio di tossicità cardiovascolare legato al trattamento con LH-RH analoghi sembra essere maggiore nei primi sei mesi di trattamento nei soggetti con comorbidità cardiovascolari già prima dell'inizio del trattamento ormonale²⁹. Tali evidenze impongono la necessità di valutare con attenzione il rischio cardiovascolare del singolo paziente candidato a questo tipo di terapie, anche perché l'età sempre più giovane in cui tale malattia viene diagnosticata, inevitabilmente si traduce in una maggiore durata di tali trattamenti e quindi al progressivo aumento del rischio di sviluppare le conseguenze legate alla sindrome metabolica².

Il trattamento prolungato con gli analoghi LHRH ha importanti effetti sul metabolismo osseo: il marcato ipoestrogenismo tessutale indotto dalla terapia ormonale induce una importante accelerazione della perdita di massa ossea ed aumenta rapidamente il rischio di fratture²⁴. L'entità della perdita di osso dipende dalla potenza e dalla dose degli agonisti GnRH, dalla durata dell'utilizzo e infine dal grado di ipoestrogenismo che deriva dalla terapia.

Relativamente all'utilizzo prolungato nel tempo degli analoghi LHRH nel trattamento dell'endometriosi, per prevenire l'effetto negativo dell'ipoestrogenismo sul metabolismo osseo, è stata proposta la concomitante somministrazione di un progestinico da solo o in associazione ad un estrogeno (*add-back therapy*). È inoltre necessario prestare attenzione all'utilizzo degli analoghi LHRH nelle pazienti giovani e adolescenti che potrebbero non aver ancora raggiunto il picco di massa ossea⁹.

In pazienti trattate con ulipristal acetato possono essere osservate alterazioni dell'istologia dell'endometrio, note come PAEC ("alterazioni endometriali associate a modulatori dei recettori del progesterone"), reversibili dopo la cessazione del trattamento, per cui si raccomanda, come previsto in RCP, il monitoraggio ecografico periodico dell'endometrio³¹.

In seguito a segnalazioni di casi di grave danno epatico conseguenti all'uso di ulipristal acetato che avevano portato a trapianto di fegato sono state raccomandate alcune misure di minimizzazione del rischio, inclusa la restrizione delle indicazioni e il monitoraggio della funzionalità epatica.

È fondamentale attenersi alle indicazioni e avvertenze/controindicazioni riportate nel Riassunto Caratteristiche del Prodotto della specialità e comunicare in maniera corretta ed esaustiva i benefici ed i rischi dell'ulipristal acetato alle pazienti, in particolare il rischio di danno epatico, che potrebbe in rari casi portare al trapianto di fegato.

L'associazione GnRH antagonista + E2/NETA deve essere prescritta solo dopo un'attenta diagnosi. Prima dell'inizio o della ripresa dell'associazione GnRH antagonista + E2/NETA deve essere acquisita un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare), deve essere misurata la pressione arteriosa e deve essere condotto un esame obiettivo guidato dalle controindicazioni e dalle avvertenze per l'uso. Durante il trattamento devono essere svolti dei controlli periodici secondo la prassi clinica standard. Si devono informare le donne circa

la necessità di comunicare al proprio medico qualsiasi cambiamento dovesse verificarsi a carico delle mammelle. In accordo con le procedure di screening attuali e con le singole necessità cliniche delle pazienti si deve procedere ad indagini, ad es. la mammografia.

Il trattamento con un GnRH antagonista può comunque comportare, in alcuni casi, un rischio di perdita ossea; infatti in alcune donne trattate con l'associazione GnRH antagonista + E2/NETA, che avevano una densità minerale ossea (BMD) normale all'inizio del trattamento, è stata segnalata una perdita ossea variabile dal 3 all'8%. Prima di iniziare il trattamento devono quindi essere presi in considerazione i benefici e i rischi della terapia nelle pazienti con anamnesi di frattura da trauma lieve o di altri fattori di rischio per osteoporosi o perdita ossea. In questi pazienti si raccomanda inoltre di effettuare un'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) prima dell'avvio del trattamento con l'associazione GnRH antagonista + E2/NETA.

Inoltre si consiglia una scansione DXA dopo le prime 52 settimane di trattamento per verificare che la paziente non abbia un grado indesiderato di perdita BMD, che superi il beneficio del trattamento con l'associazione GnRH antagonista + E2/NETA.

La presenza nel farmaco di estradiolo e noeretisterone acetato (E2/NETA) utilizzati per contrastare lo stato menopausale indotto costituisce a tutti gli effetti una Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS). Si dovrà quindi tener conto, nell'utilizzo del farmaco, del rischio di tromboembolia venosa (TEV) e tromboembolia arteriosa (TEA). Inoltre particolare attenzione dovrà essere rivolta alla possibile insorgenza di iperplasia/carcinoma endometriale e carcinoma mammario³²⁻³³.

Si rappresenta infine l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. A tal fine, agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza.

Bibliografia

1. Kumar P, Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *J Hum Reprod Sci.* 2014 Jul; 7(3):170-4.
2. Linee guida AIOM. Carcinoma della Prostata. Edizione: 2015
3. Linee guida AIOM. Neoplasie della Mammella. Edizione: 2015
4. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(6):2198-207.
5. Walvoord EC. The timing of puberty: is it changing? Does it matter? *J Adolesc Health.* 2010; 47(5):433-9.

6. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al for the ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4) :e752-62.
7. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. Management of endocrine disease: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2016 Mar;174(3):R79-87.
8. Willemsen RH, Elleri D, Williams RM, et al. Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Jun; 10(6):352-63.
9. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29:400-12
10. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 10; (3):CD009590. doi: [10.1002/14651858.CD009590.pub2.Review](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009590.pub2.Review).
11. Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015 Mar; 42(1):87-101.
12. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004635. Review.
13. Christian M Becker, Attila Bokor, Oskari Heikinheimo, Andrew Horne, Femke Jansen, Ludwig Kiesel, Kathleen King, Marina Kvaskoff, Annemiek Nap, Katrine Petersen, Ertan Saridogan, Carla Tomassetti, Nehalennia van Hanegem, Nicolas Vulliemoz, Nathalie Vermeulen, ESHRE Endometriosis Guideline Group, ESHRE guideline: endometriosis, *Human Reproduction Open*, Volume 2022, Issue 2, 2022
14. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *FertilSteril*. 1997 May;67(5):817-21
15. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med*. 2021 Jan;38(1):10-18. doi: [10.12701/yujm.2020.00444](https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00444). Epub 2020 Aug 7. PMID: 32764213; PMCID: PMC7787892.
16. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(4):571-88
17. Di Carlo C et al. La gestione clinica ed economica del fibroma uterino: il punto di vista di un Decision Makers Board. *GRHTA*. 2016;3(3):159-164
18. De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Jan 15;95(2):100-107. PMID: [28084714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28084714/).
19. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (2):[CD000547](https://doi.org/10.1002/CD000547).
20. Zhang Y, Sun L, Guo Y, et al. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on women with uterine fibroids: a meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2014 Feb; 69(2):100-8.
21. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*.2015 Feb; 37(2):157-81.
22. Gurusamy KS, Vaughan J, Fraser IS, et al. Medical Therapies for Uterine Fibroids - A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS One*. 2016 Feb 26; 11(2):e0149631.
23. Kalampokas T, Kamath M, Boutas I, Kalampokas E. Ulipristal acetate for uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32(2):91-6.
24. 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 Feb 2; 366(5):409-20.

25. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2; 366(5):421-32.
26. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, et al; PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2014 Jun;101(6):1565-73.
27. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2015 Feb; 103(2):519-27.
28. EMA comunicato 26/07/2018 EMA/482522/2018
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/esmya-article-20-procedure-esmya-new-measures-minimise-risk-rare-serious-liver-injury_it.pdf
29. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3979-83.
30. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 10;33(11):1243-51.
31. SIOMMMS 2015. Linee Guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi.
http://www.siommmms.it/wp-content/uploads/2015/11/Linee-guida-OP_2015.pdf
32. 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 Oct;163(4 Pt 1):1114-9. doi:[10.1016/0002-9378\(90\)90667-v](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90667-v). PMID: 2145765.
33. Riassunto Caratteristiche Prodotto Ryeqo®