

Protocollo G1.2025.0019493 del 19/05/2025

AI DIRETTORI GENERALI ATS
AI DIRETTORI GENERALI ASST
AI DIRETTORI GENERALI FONDAZIONI
IRCCS DI DIRITTO PUBBLICO
AI LEGALI RAPPRESENTANTI IRCCS
PRIVATI - OSPEDALI CLASSIFICATI E
CASA DI CURA ACCREDITATE
SEGRETARIO REGIONALE ARIS
SEGRETARIO REGIONALE ANISAP
SEGRETARIO REGIONALE AIOP
FEDERFARMA LOMBARDIA
ASSOFARM LOMBARDIA
FARMACIE UNITE
AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco
ARIA - Agenzia Regionale per l'Innovazione
e gli Acquisti SPA

Oggetto: NOTA AIFA 51 aggiornata e Medicinale RYEQO (relugolix/estradiolo/noretisterone acetato)

Si informa che, sulla G.U. n. 111 del 15-05-2025, è stato pubblicato l'avviso di pubblicazione di provvedimenti di classificazione e rimborsabilità di specialità medicinali sul portale «TrovaNormeFarmaco», ed in particolare delle seguenti determinazioni:

- Determina Presidenziale n. 643-2025 che prevede la rimborsabilità del medicinale RYEQO (relugolix/estradiolo/noretisterone acetato) per una nuova indicazione;
- Determina Presidenziale n. 624/2025 avente ad oggetto "Aggiornamento Nota AIFA 51".

La nuova indicazione autorizzata alla rimborsabilità di Ryeqo è :

"Ryeqo e' indicato in donne adulte in eta' fertile per il trattamento sintomatico dell'endometriosi in donne con anamnesi di precedenti trattamenti farmacologici o chirurgici per l'endometriosi";

da cui la necessità di aggiornare la nota AIFA 51, che comprende l'estensione di indicazione del medicinale.

Si evidenzia per Ryeqo:

- Classe di rimborsabilità: A/PHT nota 51;
- medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - ginecologo (RRL);
- Distribuzione Diretta (File F tipologia 6) e Distribuzione Per Conto;
- Centri autorizzati alla prescrizione: i centri prescrittori identificati per la nota AIFA n.51 (nota regionale H1.2007.3600 del 24.01.2007).

Cordiali saluti

Il Dirigente
IDA FORTINO

determina Ryeqo_15052025.pdf

Aggiornamento della Nota AIFA 51_15052025.pdf

Referente per l'istruttoria della pratica: ALBERTO STRADA Tel. 02/67653227.

Copia analogica sottoscritta con firma a mezzo stampa predisposta secondo l'articolo 3 del D.lgs 39/1993 e l'articolo 3bis, comma 4bis del Codice dell'amministrazione digitale. Il documento originale è firmato digitalmente e conservato presso l'Ente.



Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche di medicinali e Classificazione di specialità medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537

IL PRESIDENTE

Visto l'art. 48 del decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, recante "Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici", convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia Italiana del Farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e Produttori;

Visto il decreto 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante "Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326", come da ultimo modificato dal decreto 8 gennaio 2024, n.3 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale, n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione in Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana – Serie Generale n. 140 del 17 giugno 2016);

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del Consiglio di amministrazione dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'articolo 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale Direttore tecnico - scientifico dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.;

Vista la Determinazione del Direttore Generale n. 643 del 28 maggio 2020 con cui è stato conferito al Dott. Trotta Francesco l'incarico di Dirigente del Settore HTA ed economia del farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente "Interventi correttivi di finanza pubblica", con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Vista la legge 14 dicembre 2000, n.376, recante "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping";

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia Europea per i medicinali;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano";

Visto il decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2019 recante "Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 185 del 24 luglio 2020;

Visti gli artt. 11 e 12 del decreto legge 13 settembre 2012, n. 158, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute", convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189, e s.m.i.;

Visto l'art.17 della L. 5 agosto 2022, n. 118, recante "Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021";

Vista la determinazione AIFA del 3 luglio 2006, concernente "Elenco dei medicinali di classe a) rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ai sensi dell'articolo 48, comma 5, lettera c), del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326 (Prontuario farmaceutico nazionale 2006)", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 156 del 7 luglio 2006;

Vista la determinazione AIFA del 27 settembre 2006, recante "Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 227 del 29 settembre 2006;

Vista la legge 30 dicembre 2024 (legge bilancio 2025) che all'articolo 1, comma 324 prevede che, fermo restando quanto previsto dall'articolo 11, comma 6, del decreto-legge 31 maggio 2010, n. 78, convertito, con modificazioni, dalla legge 30 luglio 2010, n. 122, relativamente alla quota minima spettante ai farmacisti, a decorrere dall'anno 2025 le quote di spettanza sul prezzo di vendita al pubblico delle specialità medicinali appartenenti alla classe di cui all'articolo 8, comma 10, lettera a), della legge 24 dicembre 1993, n. 537, sono fissate per le aziende farmaceutiche e per i grossisti, rispettivamente, nella percentuale del 66 per cento e del 3,65 per cento;

Vista la domanda presentata in data 07/02/2024, con la quale la Società GEDEON RICHTER PLC ha chiesto la riclassificazione dalla classe CNN alla classe C per la confezione avente AIC n. 049616042/E e la riclassificazione, ai fini della rimborsabilità, per la confezione avente AIC n. 049616030/E del medicinale RYEQO (relugolix/estradiolo/noretisterone acetato);

Vista la domanda presentata in data 27/03/2024, con la quale la società GEDEON RICHTER PLC ha chiesto l'estensione delle indicazioni terapeutiche in regime di rimborso del medicinale RYEQO (relugolix/estradiolo/noretisterone acetato), relativamente alle confezioni aventi AIC n. 049616016/E e 049616030/E;

Visto il parere reso dalla Commissione Scientifica ed Economica nella seduta del 17-21/02/2025;

Vista la delibera n. 21 del 02/04/2025 del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, concernente l'approvazione dei medicinali ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e rimborsabilità da parte del Servizio sanitario nazionale;

Visti gli atti d'ufficio,

DETERMINA

ART. 1

(classificazione ai fini della rimborsabilità)

La nuova indicazione terapeutica del medicinale RYEQO (relugolix/estradiolo/noretisterone acetato):

“Ryeqo è indicato in donne adulte in età fertile per il trattamento sintomatico dell'endometriosi in donne con anamnesi di precedenti trattamenti farmacologici o chirurgici per l'endometriosi”

è rimborsata come segue.

Confezione

“40mg/1mg/0,5mg - compressa rivestita con film - uso orale - flacone (HDPE)” 28 compresse rivestite con film

AIC n. 049616016/E (in base 10)

Classe di rimborsabilità

A

Prezzo ex-factory (IVA esclusa)

€ 100,00

Prezzo al pubblico (IVA inclusa)

€ 165,04

Nota AIFA

51

Confezione

“40 mg/1mg/0,5mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/ALU)” 28compresse rivestite con film

AIC n. 049616030/E (in base 10)

Classe di rimborsabilità

A

Prezzo ex-factory (IVA esclusa)

€ 100,00

Prezzo al pubblico (IVA inclusa)

€ 165,04

Nota AIFA

51

Confezione

“40 mg/1 mg/0,5 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/alu)” 84 compresse

AIC n. 049616042/E (in base 10)

Classe di rimborsabilità

C

Sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio Sanitario Nazionale, come da condizioni negoziali.

La società, fatte salve le disposizioni in materia di smaltimento scorte, nel rispetto dell’art. 13 del decreto legge 30 aprile 2019, n. 35, convertito, con modificazioni, nella legge 25 giugno 2019, n. 60, si impegna a mantenere una fornitura costante adeguata al fabbisogno del Servizio sanitario nazionale.

Fermo restando il prezzo ex-factory di cui al presente articolo, pari al 66,65 % del prezzo al pubblico [in alternativa ove previsto: 58,65% nel caso di medicinali di cui all’articolo 13, comma 1, lettera b) del decreto-legge 28 aprile 2009, n. 39], in caso di erogazione nell’ambito del canale convenzionale, il titolare di AIC cede il valore, corrispondente alla quota di spettanza dello 0,65%, al grossista la cui quota, pertanto, passa dal 3% al 3,65% del prezzo di vendita al pubblico della specialità medicinale oggetto della presente determinazione.

Validità del contratto:

24 mesi

ART. 2
(condizioni e modalità di impiego)

Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi e piano terapeutico, come previsto da Nota AIFA 51, nonché a quanto previsto dall'Allegato 2 e successive modifiche alla determinazione AIFA del 29 ottobre 2004 (PHT-Prontuario della distribuzione diretta), pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 259 del 4 novembre 2004, Supplemento Ordinario n. 162.

ART. 3
(classificazione ai fini della fornitura)

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale RYEQO (relugolix/estradiolo/noretisterone acetato) è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - ginecologo (RRL).

ART. 4
(disposizioni finali)

La presente determinazione viene pubblicata sul portale "TrovaNormeFarmaco", sviluppato in collaborazione con l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, accessibile anche dal sito istituzionale dell'Agenzia.

La conoscibilità legale della presente determinazione è garantita dalla concomitante trasmissione alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana di apposito avviso contenente gli estremi del provvedimento relativo al medicinale reso disponibile su "TrovaNormeFarmaco".

L'efficacia della presente determinazione decorre dal giorno successivo alla pubblicazione dell'avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma, lì 06/05/2025

Il Presidente: Robert Giovanni Nisticò



Aggiornamento della Nota AIFA 51 di cui alla determinazione AIFA n. 620/2024 del 22/10/2024

IL PRESIDENTE

Visto l'art. 48 del decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, recante "Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici", convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia Italiana del Farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e Produttori;

Visto il decreto 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante "Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326", come da ultimo modificato dal decreto 8 gennaio 2024, n.3 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale, n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione in Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana – Serie Generale n. 140 del 17 giugno 2016);

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del Consiglio di amministrazione dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'articolo 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale Direttore tecnico - scientifico dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente "Interventi correttivi di finanza pubblica", con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano";

Vista la determinazione AIFA del 29 ottobre 2004 "Note AIFA 2004 - Revisione delle note CUF"), pubblicata nel Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 4 novembre 2004, Serie Generale, n. 259;

Vista la determinazione AIFA del 4 gennaio 2007 "Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento Ordinario n. 6;

Vista la determinazione AIFA n. 620/2024 del 22/10/2024 di "Aggiornamento della Nota AIFA 51 di cui alla determinazione AIFA n. 236/2023 del 23/05/2023", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 261 del 07/11/2024;

Visto il parere reso dalla Commissione Scientifica ed Economica nella seduta del 17-21/02/2025;

Tenuto conto che si è reso necessario aggiornare la Nota AIFA 51 a seguito della negoziazione dell'estensione terapeutica del medicinale RYEQO (relugolix/estradiolo/noretisterone acetato);

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'Allegato alla presente determinazione, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'Allegato alla determinazione AIFA n. 620/2024 del 22/10/2024, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 51,

DETERMINA

ART. 1 (aggiornamento Nota 51)

L'Allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 51, annesso alla determinazione AIFA n. 620/2024 del 22/10/2024, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 261 del 07/11/2024.

ART. 2
(disposizioni finali)

La presente determinazione viene pubblicata sul portale "TrovaNormeFarmaco", sviluppato in collaborazione con l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, accessibile anche dal sito istituzionale dell'Agenzia.

La conoscibilità legale della presente determinazione è garantita dalla concomitante trasmissione alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana di apposito avviso contenente gli estremi del provvedimento relativo al medicinale reso disponibile su "TrovaNormeFarmaco".

L'efficacia della presente determinazione decorre dal giorno successivo alla pubblicazione dell'avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma, lì 06/05/2025

Il Presidente: Robert Giovanni Nisticò

NOTA 51

<p>Analoghi del GnRH</p> <ul style="list-style-type: none">- buserelina- goserelina- leuprorelina- triptorelina	<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>Modulatori selettivi del Recettore del Progesterone:</p> <ul style="list-style-type: none">- ulipristal acetato	<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>
<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)	<ul style="list-style-type: none">• <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>• carcinoma della prostata• 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
<p>Antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine:</p> <ul style="list-style-type: none">- linzagolix	<ul style="list-style-type: none">• trattamento sintomatico dell'endometriosi in donne con anamnesi di precedenti trattamenti farmacologici o chirurgici per l'endometriosi<ul style="list-style-type: none">- relugolix + estradiolo + noretisterone acetato 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 l'embolizzazione di fibroma uterino e / o le opzioni di trattamento chirurgico non sono adatte o hanno fallito.

- relugolix + estradiolo + noretisterone acetato

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.

- linzagolix

con la seguente limitazione:

trattamento fino ad un massimo di 12 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.

- **trattamento prechirurgico dei fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva**

- goserelina, leuprorelina, triptorelina Con le seguenti durate di trattamento:

- 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**

- 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 patologie (1).

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 ormonosensibile, 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 testosterone (2).

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 sconosciuta (3).

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 ipotalamoipofisogonadi (forme gonadotropino-dipendenti). Pur nella difficoltà di definire con precisione l'inizio della pubertà fisiologica (4-5), 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 anagrafica (6-8).

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'endometrio (9-11). 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'infertilità(12). La malattia endometriosica 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 terapeutico (13). 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 >40 (14-15).

Relugolix è un antagonista del recettore per il GnRH non peptidico che si lega ai recettori per il GnRH nell'ipofisi anteriore e li inibisce. Nell'uomo 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. Ryeqo fornisce quindi una contraccezione adeguata quando assunto per almeno 1 mese. L'estradiolo 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 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 (33).

L'efficacia e la sicurezza di Ryeqo, assunto una volta al giorno in pazienti con endometriosi, sono state valutate in due studi di fase III (Studi SPIRIT1 e SPIRIT2) (34), nei quali Ryeqo ha migliorato significativamente la dismenorrea e il dolore pelvico non mestruale in donne in premenopausa con endometriosi da moderata a grave a 24 settimane rispetto al gruppo placebo, e in uno studio di estensione dei precedenti (SPIRIT EXTENSION)(35), che ha confermato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine.

Fibromatosi uterina:

Il fibroma uterino (FU) è la neoplasia pelvica benigna che con maggiore frequenza interessa l'apparato genitale femminile (16-17). I fibromi sono rari prima della pubertà, aumentano di prevalenza durante l'età riproduttiva per poi diminuire di volume dopo la menopausa (18). 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 fibroma (19-32). 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 anestesiologicalo 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 media (23). 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 emorragie (24-25). 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 pazienti (26-27). 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 autorizzata (28).

È stata recentemente autorizzata una specialità a base di linzagolix.

Linzagolix è un antagonista selettivo non peptidico del recettore dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) che inibisce la segnalazione endogena del GnRH legandosi in modo competitivo ai recettori del GnRH nell'ipofisi, modulando in tal modo l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Sulla base delle evidenze disponibili si raccomanda il trattamento fino ad un massimo di 12 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.

L'efficacia di Ysely è stata valutata in due studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo, PRIMROSE 1 e PRIMROSE 2. I soggetti sono stati randomizzati a uno dei 5 trattamenti: placebo, Ysely 100 mg, Ysely 200 mg, Ysely 100 mg con ABT concomitante (estradolo 1 mg/noretisterone acetato 0,5 mg, indicato "con ABT") o Ysely 200 mg con ABT, tutti assunti una volta al giorno. Il trattamento con Ysely con o senza ABT ha determinato una percentuale più elevata di donne con MBL ridotta alla settimana 24 rispetto al placebo. Il trattamento con Ysely 100 mg ha raggiunto un effetto massimo di circa il 60% di riduzione della MBL entro 4 settimane. Il trattamento con Ysely 100 mg con ABT o 200 mg con o senza ABT ha raggiunto un effetto massimo di circa l'80-95% di riduzione della MBL entro 8 settimane. Tali riduzioni sono state mantenute fino a 52 settimane.

A 52 settimane le variazioni percentuali medie rispetto al basale hanno indicato un tasso ridotto di perdita di BMD. L'entità e la percentuale della perdita di BMD durante il trattamento di donne oltre i 12 mesi non sono attualmente note.

È importante prendere in considerazione la BMD di base, il profilo di rischio per l'età e l'osteoporosi generale di ogni donna al momento di valutarne la perdita di BMD e il rapporto rischi/benefici della prosecuzione del trattamento.

Sulla base delle evidenze disponibili si raccomanda il trattamento fino ad un massimo di 12 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.

E' disponibile anche 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 follicolostimolante (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 sintomatologia (29).

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 donne. (30).

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 glucidica (28). 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 ormonale (29). 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 metabolica (2).

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 fratture (24). 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 ossea (9).

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'endometrio (31).

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.

Prima di iniziare il trattamento con l'associazione GnRH antagonista + E2/NETA deve essere esclusa una gravidanza. Quando la paziente entra in menopausa si deve considerare la sospensione, in quanto è noto che i sintomi sia dei fibromi uterini che dell'endometriosi regrediscono con l'inizio della menopausa. Prima dell'inizio del trattamento deve essere interrotta l'assunzione di tutti i contraccettivi ormonali, in quanto l'uso concomitante di contraccettivi ormonali è controindicato. Dopo almeno un mese di trattamento, Ryeqo inibisce l'ovulazione nelle donne che assumono la dose raccomandata e fornisce una contraccezione adeguata. Le donne in età fertile devono essere avvertite che l'ovulazione ritornerà rapidamente dopo l'interruzione del trattamento.

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 mammario (32-33).

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.
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. 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.
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.
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-esmyanew-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.siomms.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. PMID: 2145765.
33. Riassunto Caratteristiche Prodotto Ryeqo®
34. Giudice, Linda C et al. "Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2)." *Lancet (London, England)* vol. 399,10343 (2022): 2267-2279. doi:10.1016/S0140-6736(22)00622-5
35. Becker, Christian M et al. "Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 39,3 (2024): 526-537. doi:10.1093/humrep/dead263