

DETERMINA 26 ottobre 2016.

Modifica alla determina 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», relativamente alla Nota 51. (Determina n. 1448/2016).

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

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;

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: «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze: «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e s.m.i.;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, recante «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visto il decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro «Visti semplici», foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanità - Commissione unica del farmaco, pubblicato nel Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993, nel quale sono state previste anche le «note relative alla prescrizione e modalità di controllo delle confezioni riclassificate», modificato ed integrato con successivi provvedimenti;

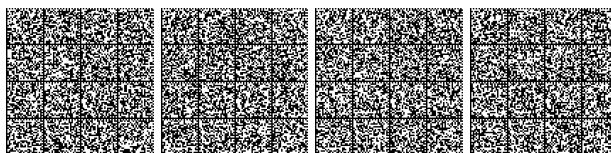
Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica»;

Visto l'art. 15-*decies* del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernenti i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE;

Vista la legge 22 dicembre 2008, n. 203: «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato» (legge finanziaria 2009);



Visto il decreto del 22 dicembre 2000 «Revisione delle “note” riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni», pubblicato nel supplemento ordinario della *Gazzetta Ufficiale* n. 7 del 10 gennaio 2001, integrato e modificato con il successivo decreto 8 giugno 2001 pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 179 del 3 agosto 2001;

Vista la deliberazione CIPE del 1° febbraio 2001, n. 3;

Visto il provvedimento CUF 7 agosto 1998, recante «Revisione delle note riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni», nonché il successivo provvedimento 10 novembre 1998, pubblicato il 24 stesso mese, che ha in parte modificato ed integrato il provvedimento 7 agosto 1998;

Visto il provvedimento CUF 11 gennaio 1999, recante «Aggiornamento delle “note” riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni» in cui è disposta una modifica del testo della Nota 51;

Visto il provvedimento CUF 01 settembre 1999, recante «Modificazioni ed integrazioni al provvedimento 7 agosto 1998 di revisione delle note riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni» e successive modificazioni;

Visto il provvedimento CUF 19 aprile 2000, recante «Modifiche ed integrazioni al provvedimento 7 agosto 1998 di revisione delle note riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni. Integrazioni note 37, 51 e 56»;

Vista la determinazione 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)», pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l’uso appropriato dei farmaci», pubblicata sul Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 7 del 10 gennaio 2007 - Serie generale;

Vista la determinazione AIFA 31 luglio 2014, n. 805 recante «Riclassificazione del medicinale per uso umano «Esmya» (ulipristal acetato), ai sensi dell’art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 188 del 14 agosto 2014, con cui il suddetto farmaco è stato inserito in Nota AIFA 51;

Vista l’ulteriore determinazione AIFA 14 settembre 2016, n. 1227 dal titolo «Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano “Esmya”», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 231 del 3 ottobre 2016;

Visto il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell’AIFA nella seduta del 12, 13 e 14 settembre 2016;

Ritenuto di dover modificare ed integrare il testo della Nota 51 relativamente all’inserimento del nuovo principio attivo ulipristal acetato e a seguito di ulteriore revisione delle indicazioni concernenti i principi attivi e le specialità medicinali oggetto della nota stessa;

Determina:

Art. 1.

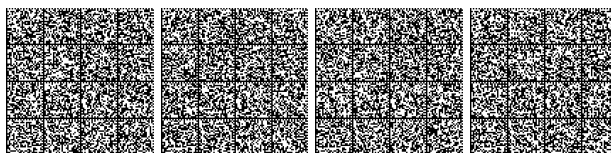
L’allegato 1, parte integrante della presente determinazione, sostituisce il testo della nota 51 di cui alla determinazione 4 gennaio 2007: «Note Aifa 2006-2007 per l’uso appropriato dei farmaci» pubblicata sul Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 7 del 10 gennaio 2007 - Serie generale.

Art. 2.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 26 ottobre 2016

p. Il direttore generale: MASTROIANNI



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><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • carcinoma della prostata <ul style="list-style-type: none"> ○ buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina • carcinoma della mammella <ul style="list-style-type: none"> ○ goserelina, leuprorelina, triptorelina • endometriosi <ul style="list-style-type: none"> ○ goserelina, leuprorelina, triptorelina • fibromi uterini non operabili <ul style="list-style-type: none"> ○ goserelina, leuprorelina, triptorelina • trattamento intermittente (fino ad un massimo di 4 cicli) dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva <ul style="list-style-type: none"> ○ ulipristal acetato • trattamento prechirurgico dei fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva <ul style="list-style-type: none"> ○ goserelina, leuprorelina, triptorelina <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 ○ ulipristal acetato <ul style="list-style-type: none"> ▪ trattamento pre-operatorio di sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini • pubertà precoce <ul style="list-style-type: none"> ○ leuprorelina, triptorelina
--	---



Background

I farmaci analoghi dell'ormone stimolante il rilascio delle gonadotropine (LH-RH analoghi) 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 ormonodipendenza 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 LH-RH (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 LH-RH agonisti può indurre, nella fase iniziale del trattamento, un peggioramento dei sintomi, a causa dell'iniziale, ancorché transitorio, incremento dei livelli di testosterone che, stimolando la crescita tumorale, possono 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 LH-RH (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 LHRH, 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 (gonadotropino-dipendenti). Pur nella difficoltà di definire con precisione l'inizio della pubertà fisiologica (4-5), il beneficio clinico degli analoghi LHRH è maggiormente definito al di sotto degli 8 anni per le femmine e 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 LHRH 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).

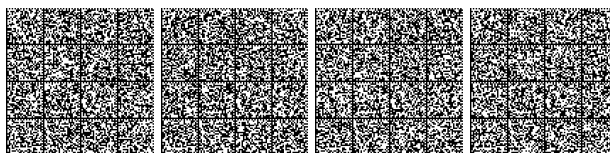
Fibromatosi uterina: Gli analoghi LHRH, determinando uno stato di ipogonadismo ipogonadotropo indotto dalla stimolazione continua del recettore per il GnHR, si sono dimostrati efficaci nel diminuire il volume totale dell'utero, il volume dei miomi uterini ed il sanguinamento ad essi connesso. E' stato inoltre ipotizzato che gli analoghi del GnHR favoriscano fenomeni di degenerazione ialina e necrosi a livello delle cellule miomatose, riducendone il volume e le dimensioni e determinando un 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 (13-16). Il trattamento per tre mesi con relin di pazienti metrorragiche, in preparazione ad interventi chirurgici sull'utero, porta ad 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 anestesiológico 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 estadiolo da fase follicolare media (17). 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 (18-19). 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 (20-21). Il trattamento intermittente è stato studiato fino ad un massimo di 4 cicli.

Particolari avvertenze

Gli analoghi LHRH 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 LHRH 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 (22). 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 essere presente 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 (23). 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 tissutale indotto dalla terapia ormonale induce una importante accelerazione della perdita di massa ossea ed aumenta rapidamente il rischio fratturativo (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 con un estrogeno (add-back therapy). E' 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 (25).

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. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalita%20di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>.

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 Jun 25;(1):CD004635. Review.

13. 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.

14. 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.

15. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Feb;37(2):157-81.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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

25. Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol.* 2012 Nov;31(6):556-69.

16A07819

