

Al Prof. Sergio Pecorelli
Presidente AIFA
Agenzia Italiana del Farmaco
Via del Tritone, 181
00187 Roma

Al Prof. Luca Pani
Direttore Generale AIFA
Agenzia Italiana del Farmaco
Via del Tritone, 181
00187 Roma

Alla Prof.ssa Antonietta Martelli
Presidente CTS –AIFA
Agenzia Italiana del Farmaco
Via del Tritone, 181
00187 Roma

L'Associazione scientifica S.I.P.Re. – Società Italiana Procreazione Responsabile, nella persona del suo Presidente *pro-tempore*, dott. Bruno Mozzanega, assistito e rappresentato dagli Avvocati, Prof. Mauro Ronco del Foro di Torino e Costantino-Matteo Fabris, con studio in Venezia – Mestre, Rampa Cavalcavia 26/A, presso cui elegge domicilio in relazione a tutte le comunicazioni, informazioni e incombenze seguenti al sotto esteso esposto e alla sotto estesa richiesta di audizione

Visto il "*Regolamento recante norme sull'organizzazione e il funzionamento della Commissione consultiva tecnico-scientifica e del Comitato prezzi e rimborso*", approvato dal Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con Delibera n. 7 del 20 gennaio 2014, e in particolare il suo "Titolo I", *Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS), Articolo 1 – Funzioni*, in cui si specifica che il Comitato Tecnico Scientifico (CTS):

b) esprime parere vincolante sul valore terapeutico dei medicinali, definendo il place in therapy, ovvero il ruolo di ciascun medicinale nello specifico contesto terapeutico;

i) esprime, su richiesta del Direttore Generale o del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, parere in ordine a questioni tecnico-scientifiche di particolare rilevanza che possano essere oggetto di proposta anche da parte dei rappresentanti italiani del Comitato per I Medicinali per Uso Umano ("CHMP");

Visto il Parere espresso dall'Assemblea Generale del Consiglio Superiore di Sanità (CSS), nella seduta del 10 marzo 2015, sui Quesiti sottoposti a valutazione dal Capo dell'Ufficio legislativo, e, in particolare, la risposta al Quesito n. 1: "*considerato che il principio attivo di ellaOne® (ulipristal acetato) agisce da*

modulatore del recettore del progesterone, si chiede se, alla luce delle nuove conoscenze, sia possibile escludere un'azione antinidatoria da parte di ellaOne®;

Considerata la richiesta formulata dall'AIFA affinché *“il Consiglio si esprima (omissis) sulle possibili conseguenze derivanti dal nuovo regime di dispensazione del predetto farmaco rispetto alla vigente legislazione nazionale, segnatamente la legge 29 luglio 1975, n. 405, recante "Istituzione dei consultori familiari" e la legge 22 maggio 1978, n. 194, recante "Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza";*

Tenuto conto che l'articolo 4 della Direttiva 2001/83/CE – recante il codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano – prevede che la disciplina sovranazionale non osta all'applicazione delle disposizioni nazionali che vietano o limitano la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali a fini contraccettivi o abortivi;

Richiamati integralmente i contenuti e le considerazioni espressi dalla scrivente nella precedente richiesta inoltrata all'AIFA in data 7 dicembre 2014;

chiede

- 1. che**, sulla base dei contenuti espressi nel succitato Parere del CSS, L'AIFA provveda a correggere e integrare quanto attualmente riportato nei foglietti illustrativi dei contraccettivi di emergenza (CE), *Levonorgestrel* (LNG, Norlevo®) e *Ulipristal Acetato* (UPA, ellaOne®), in relazione al loro meccanismo d'azione (MOA). Una informazione corretta è dovuta alle donne e ai medici, ed è presupposto imprescindibile sia per la espressione di un consenso libero proprio in quanto informato, sia per l'esercizio della libertà professionale.
- 2. che** venga definito il *place in therapy* dei contraccettivi di emergenza e la loro compatibilità con le leggi n. 405/1975 ¹ e n. 194/1978 ² che richiamano entrambe, in termini espliciti, rispettivamente alla *“tutela del prodotto del concepimento”* e *“alla tutela della vita umana dal suo inizio”*. Appare

¹ La Legge 405/75 nel suo primo articolo definisce cosa si intenda per procreazione responsabile. Esso recita testualmente:

“Il servizio di assistenza alla famiglia e alla maternità ha come scopi:

- l'assistenza psicologica e sociale per la preparazione alla maternità ed alla paternità responsabile;
- la somministrazione dei mezzi necessari per conseguire le finalità liberamente scelte dalla coppia e dal singolo in ordine alla procreazione responsabile nel rispetto delle condizioni etiche e dell'integrità fisica degli utenti;
- la tutela della salute della donna e del prodotto del concepimento;
- la divulgazione delle informazioni idonee a promuovere ovvero a prevenire la gravidanza consigliando i metodi ed i farmaci adatti a ciascun caso.”

² La Legge 194/78 nel suo primo articolo recita testualmente:

Lo Stato garantisce il diritto alla procreazione cosciente e responsabile, riconosce il valore sociale della maternità e tutela la vita umana dal suo inizio.

L'interruzione volontaria della gravidanza, di cui alla presente legge, non è mezzo per il controllo delle nascite.

Lo Stato, le regioni e gli enti locali, nell'ambito delle proprie funzioni e competenze, promuovono e sviluppano i servizi socio-sanitari, nonché altre iniziative necessarie per evitare che lo aborto sia usato a fini della limitazione delle nascite.

indispensabile e prioritario definire univocamente il significato del termine “contraccezione” – che la legge 194/78 consente anche ai minori – ma che trova un limite necessario nel rispetto del concepito. Questo limite esclude che rientri nella “contraccezione” qualsivoglia metodica che possa impedire l’annidamento.

- 3. che** il Parere espresso dal CSS in ordine al MOA dei contraccettivi di emergenza, questione tecnico-scientifica di particolare rilevanza, possa essere oggetto di proposta anche da parte dei rappresentanti italiani del Comitato per I Medicinali per Uso Umano (“CHMP”), ai fini di una revisione della informazione non veritiera divulgata dall’EMA.

* * *

In relazione alla prima richiesta, si evidenzia che

- **quanto al Levonorgestrel (LNG, Norlevo®)**, il **Parere del CSS** sottolinea che: *“se LNG viene somministrato quando il livello di LH è già iniziato ad aumentare, non è più in grado di prevenire l’ovulazione”*.

La posizione del CSS è coincidente con quella già segnalata dalla S.I.P.Re. nell’Istanza datata 5 dicembre 2014, che si riporta: *“L’effetto inibitorio dell’ovulazione di Norlevo®, infatti, è documentato solamente ove esso sia assunto all’inizio del periodo fertile. Se assunto, invece, nei giorni pre-ovulatori, notoriamente i più fertili del ciclo mestruale, Norlevo® non inibisce l’ovulazione né il concepimento che può seguirne, ma inibisce la funzione del corpo luteo. Ne seguirà una produzione inadeguata del progesterone, l’ormone pro-gestazione, e l’endometrio non si preparerà a ospitare il già esistente embrione”*. Una posizione scientifica che, forse, non è stata attentamente considerata da codesta Istituzione.

- **quanto all’Ulipristal Acetato (UPA, ellaOne®)**, il **Parere del CSS** sottolinea che: *“l’effetto dell’UPA nel blocco dell’ovulazione diminuisce drasticamente con un crollo dell’effetto antiovulatorio dal I al V giorno fertile”* e che *“una volta raggiunto il picco di LH, non vi è alcun effetto di UPA, che si comporta esattamente come il placebo”*.

Per converso, riferendo degli effetti di UPA sull’endometrio, il **CSS** riporta che dosaggi equivalenti a quanto è contenuto nel farmaco ellaOne® determinano *“un significativo ritardo nella maturazione endometriale”* e *“un cambiamento a livello endometriale”*. Il **Parere del CSS** riporta ancora che *“In particolare Stratton evidenzia come l’alterazione dello spessore endometriale e dei marker P-dipendenti, in assenza di cambiamenti di livelli ormonali, suggerisca come possano essere ipotizzate proprietà contraccettive. L’effetto inibitorio sulla maturazione dell’ endometrio sembrerebbe diretto e legato all’inibizione dei recettori tissutali per il Progesterone”*. Nel commentare, infine, gli effetti endometriali di UPA il **CSS** dà conto anche di quelle contraddizioni che la

S.I.P.Re., nella precedente Istanza, definiva *“affermazioni strumentali e non rispondenti al vero contenute negli articoli di rinomati docenti”*.

Nuovamente, quindi, la posizione del CSS coincide con quanto già segnalato da S.I.P.Re. nell'Istanza inviata il 7 dicembre 2014, che si riporta: *“ellaOne® è dotato di costante efficacia anti-ovulatoria solo se assunto all'inizio del periodo fertile. In seguito tale efficacia si attenua progressivamente fino ad annullarsi 1-2 giorni prima dell'ovulazione, proprio in quei giorni pre-ovulatori in cui è massimo il numero di concepimenti attesi. L'assunzione di ellaOne® nei giorni più fertili del ciclo, quindi, non inibisce né posticipa l'ovulazione: le donne ovulano e possono concepire. L'effetto di ellaOne® è esclusivamente post-concezionale”*. Infatti, *“i dosaggi del farmaco sufficienti a rendere l'endometrio inospitale sono largamente inferiori a quelli somministrati nel tentativo, prevalentemente vano, di interferire con l'ovulazione”*. Una posizione scientifica che codesta Istituzione ha, probabilmente, sottovalutato.

Il CSS non si spinge a esprimere una conclusione così esplicita, ma si limita a rispondere testualmente al Quesito sottoposto alla sua valutazione e **conclude “di non poter escludere un'azione antinidatoria”**.

In relazione alla seconda richiesta, si dà per certo che l'AIFA conosca il contenuto delle Leggi citate:

La Legge 405/1975 indica con chiarezza che, nell'esercizio della procreazione responsabile, il *“prodotto del concepimento”* deve essere salvaguardato, e questi altro non può essere che la prima cellula, quella che emerge dall'incontro tra spermatozoo e uovo: dal concepimento, appunto.

La Legge 194/1978 richiama alla tutela della *“vita dal suo inizio”*, inizio della vita umana, e non della *“gravidanza”* che taluno vorrebbe iniziasse solo dopo l'annidamento come se, ad annidarsi, potesse essere un non vivente.

Anche la Corte Europea di Giustizia, da ultimo, nella Sentenza C-34/10 (caso Oliver Brüstle vs Greenpeace e V) del 18 ottobre 2011, riconosce che *“fin dalla fase della sua fecondazione qualsiasi ovulo umano deve essere considerato come un embrione umano, dal momento che la fecondazione è tale da dare avvio al processo di sviluppo di un essere umano”*.

È vero che a livello internazionale si includono sotto il termine di *“contraccettivi”* anche metodi che esplicitamente impediscono l'annidamento e addirittura il vaccino anti-hCG, che antagonizza l'ormone prodotto dall'embrione stesso per sopravvivere.

Tuttavia, il contesto culturale, legislativo ed etico dell'Italia sembra escludere l'ammissibilità di meccanismi post-concezionali. Non può quindi sfuggire la necessità prioritaria di definire in modo univoco sia il significato, sia l'ambito, del termine *“contraccezione”*. Non affrontare il tema sarebbe un'ingiustificata omissione, come lo sarebbe ignorare il già citato articolo 4 della Direttiva 2001/83/CE.

In relazione alla terza richiesta, non si vede come non sia da ritenersi doverosa la richiesta di avviare una procedura europea a favore della intera popolazione

Comunitaria, mirante ad assicurare una correzione sostanziale e un'integrazione delle informative rilasciate dall'EMA in relazione ai contraccettivi di emergenza. Un'informazione veritiera, preconditione della libertà di scelta della donna e della libertà professionale dell'operatore sanitario, va richiesta a tutela dei cittadini europei.

* * *

Nonostante le evidenze sopra riportate, a oggi, per finalità che sfuggono ma che contravvengono al dovere di informare correttamente, l'AIFA, benché sia da tempo in possesso del Parere espresso dal CSS, recepisce passivamente la posizione dell'EMA e presenta ellaOne® come un farmaco anti-ovulatorio ottenibile dalle donne maggiorenti – per decisione dell'AIFA divergente rispetto alle indicazioni del CSS – senza prescrizione medica.

Non può sfuggire agli esperti delle Commissioni AIFA la fondamentale importanza del primo Quesito che il Capo dell'Ufficio legislativo ha inteso sottoporre alla valutazione del CSS. È il quesito di fondo, il discrimine, per valutare la compatibilità del farmaco ellaOne® con la legislazione nazionale vigente e, prima ancora, con i principi che la fondano e sono il cardine del nostro vivere civile.

La risposta del CSS non lascia spazio a dubbi.

Insistere nella posizione attuale dell'AIFA configura rischi significativi di liceità:

a) da un lato, al consumatore verrebbero fornite informazioni non veritiere e insufficienti;

b) dall'altro, ben più gravemente, la somministrazione di farmaci che possono impedire l'annidamento dell'embrione viola, come ricordato, sia la Legge 405/1975, che finalizza la procreazione responsabile alla tutela della salute della donna e del prodotto del concepimento, sia la Legge 194/1978, che tutela la vita umana dal suo inizio. Il persistere in questa posizione, nonostante quanto esplicitato dal già richiamato articolo 4 della Direttiva 2001/83/CE, non potrebbe che apparire una violazione intenzionale delle norme di Legge. La disciplina sovranazionale non osta all'applicazione delle disposizioni nazionali che vietano o limitano la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali a fini contraccettivi o abortivi. Non vi è alcun obbligo per l'AIFA di sottomettersi all'EMA su questi temi o di accettarne acriticamente le posizioni. Si può anche comprendere che l'AIFA non si sia voluta accontentare delle pur ampie e documentate posizioni scientifiche già precedentemente illustrate dalla scrivente sia nell'Istanza datata 7 dicembre 2014, sia nell'audizione del 20 gennaio 2015, ma il Parere espresso dal CSS non può lasciare spazio a ulteriori esitazioni.

Per le ragioni esposte l'Associazione scientifica S.I.P.Re. – Società Italiana Procreazione Responsabile – confida in un pronto accoglimento delle richieste tutte formulate.

Venezia-Mestre, li 7 maggio 2015

Dr. Bruno Mozzanega

**Società Italiana per la Procreazione Responsabile
S.I.P.Re.**

Il sottoscritto Presidente dell' **Associazione scientifica SIPRe – Società Italiana Procreazione Responsabile** dichiara altresì di nominare come legali per assisterlo nella presente procedura, il Prof. Avv. Mauro Ronco del Foro di Torino e l'Avv. Costantino-Matteo Fabris del Foro di Venezia e indica sin da ora di voler ricevere tutte le comunicazioni relative al presente ricorso alla seguente PEC: **costantino.fabris@venezia.pecavvocati.it**

Dr. Bruno Mozzanega

Per assunzione dell'assistenza legale e autentica della sottoscrizione

Prof. Avv. Mauro Ronco

Avv. Costantino-Matteo Fabris