

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 SIPRe – 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):

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")

chiede

di poter essere sentita in merito al meccanismo d'azione (MOA) dei contraccettivi di emergenza (CE) ai fini di una pronta modifica di quanto

attualmente riportato sui foglietti illustrativi di *Levonorgestrel* (LNG, Norlevo®) e di *Ulipristal Acetato* (UPA, ellaOne®).

In particolare, l'informativa a oggi allegata attribuisce a tali principi attivi, quale loro *unico* MOA, l'inibizione dell'ovulazione o un suo ritardo. Questa informazione, tuttavia, non risponde alla verità scientifica, della quale si dà compiutamente conto nella *position paper* che si allega (doc. 1) e che, qui di seguito, sinteticamente, si espone.

* * *

Diversamente da quanto sostenuto dall'European Medical Association (EMA) e recepito dall'AIFA,

1) Norlevo esercita un prevalente effetto post-concezionale, con ciò qualificandosi come sostanza a prevalente azione anti-nidatoria

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.

L'effetto di Norlevo è innegabilmente post-concezionale. Infatti, nonostante la sua comprovata limitatissima capacità di prevenire l'ovulazione e il concepimento, Norlevo evita la comparsa di circa il 70% delle gravidanze attese e ciò non può che confermare una prevalente azione post-concezionale.

La scientifica trattazione del tema, proposta nell'allegato doc. 1, dà conto, peraltro, di come le stesse posizioni ufficiali (*Statements*) delle Società Scientifiche internazionali (ICEC e FIGO) in merito agli effetti di Norlevo siano deliberatamente non veritiere.

2) EllaOne® esercita un prevalente effetto post-concezionale, con ciò qualificandosi come sostanza anti-nidatoria. EllaOne®, inoltre, può essere efficacemente usato a scopo abortivo anche a gravidanza già diagnosticata.

Tale ultima constatazione, del resto, non stupisce: il meccanismo d'azione di *Ulipristal Acetato* è esattamente identico a quello della sua molecola gemella: *Mifepristone* o *RU486*, la molecola usata negli ospedali per indurre l'aborto.

Preme segnalare come, contrariamente alla pretesa esclusiva azione anti-ovulatoria (a oggi l'unica riportata nell'informativa allegata al momento della

vendita del farmaco), ellaOne® sia 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.

A evidenziarlo, del resto, basta un quesito semplice che fa riferimento alla situazione più comune:

"se una donna ha un rapporto sessuale non protetto nel giorno che precede l'ovulazione (che è il giorno più fertile del ciclo e quello in cui si osserva la massima frequenza di rapporti) e il giorno dopo ovula, può concepire entro 24 ore dall'ovulazione, essendo l'uovo disponibile soltanto per 24 ore. Il concepimento avviene quindi entro due giorni da quel rapporto. La pillola ellaOne® può essere assunta con efficacia costantemente superiore all'80% fino a cinque giorni dopo quel rapporto e cioè fino a quattro giorni dopo l'ovulazione (avvenuta nel giorno successivo al rapporto) e a tre giorni dopo il concepimento che ne fosse seguito." Come può invocarsi un effetto anti-ovulatorio?

La scienza, naturalmente, conferma quanto la ragione e il semplice buon senso suggeriscono. Tutti gli studi evidenziano che l'azione inibitoria di ellaOne® sull'endometrio è costante ed è identica a quella della sua molecola gemella, RU486. Esattamente come quest'ultima, UPA si lega al recettore endometriale del progesterone e ne impedisce l'effetto pro-gestazione, con la conseguenza che il concepito non potrà annidarsi. Peraltro, 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. L'unica differenza tra UPA e RU486 è che Ulipristal è più potente e ha meno effetti collaterali

Questi dati, che sono chiari nella letteratura medica, sono riportati e trattati nel doc. 1, ove si dà conto altresì delle affermazioni strumentali e non rispondenti al vero contenute negli articoli di rinomati docenti, che sembrano essere sfuggite ai revisori delle Riviste scientifiche.

* * *

L'attestazione pervicace di dati non veritieri che, tuttavia, appare più grave e rilevante e che qui si intende evidenziare è quella dell'European Medicines Agency. Questo esposto mira a segnalargli con vigore per consentire all'AIFA di dissociarsene e di recuperare la necessaria massima credibilità.

Se, infatti, *all'interno della comunità scientifica*, possono difendersi anche tesi dallo scarso od opinabile fondamento (e ciò può anche essere coerente con la libertà necessaria alla ricerca e allo stesso progresso scientifico), quel che, al contrario, non può in alcun modo ammettersi, né tollerarsi, è che **l'EMA, l'associazione chiamata a tutelare, a livello europeo, la salute dei cittadini e le libertà professionale dei medici, taccia o menta su quel che essa stessa conosce ed esplicitamente ammette proprio in merito all'effetto anche abortivo dei contraccettivi di emergenza.**

In particolare, in un documento del 2009 (EMA/261787/2009) che qui si allega (doc. 2) e che è esplicitamente richiamato e aggiornato in documenti recenti (EMA/631408/2014 del 30 settembre 2014, come illustrato nel doc. 1), l'EMA riconosce esplicitamente che:

1. l'efficacia di UPA e RU486 nell'interrompere la gravidanza nei primati sono equivalenti (p. 10);
2. nella contraccezione d'emergenza "alterazioni dell'endometrio possono contribuire all'efficacia di Ulipristal" (p. 23), un MOA eminentemente post-concezionale che non è segnalato nel foglietto illustrativo;
3. è concreta la possibilità che UPA sia utilizzato "off-label" per interrompere la gravidanza, e "non si sa come ciò possa essere evitato" ("forse attraverso un controllo delle prescrizioni") (p. 45).

Nonostante queste evidenze, a oggi, per finalità che sfuggono ma che contravvengono al dovere di informare correttamente e impediscono alle persone la libera espressione di un consenso informato, l'EMA ripete che il farmaco è anti-ovulatorio. L'AIFA, a oggi, recepisce passivamente, evidentemente indotta in errore dall'EMA.

* * *

Oltre alla attestazione di dati non veritieri, tuttavia, il presente esposto intende portare alla luce i profili d'illiceità che caratterizzano l'attuale distribuzione dei suddetti farmaci nel nostro Paese. Illiceità che deriva:

- a) da un lato, dalle false e insufficienti informazioni fornite al consumatore;
- b) dall'altro, ben più gravemente, dalle violazioni delle leggi che dalla stessa somministrazione dei farmaci discendono: la Legge 405/1975 sulla istituzione dei consultori familiari, che finalizza la procreazione responsabile alla tutela della salute della donna e del prodotto del concepimento, e la Legge 194/1978 sulla interruzione volontaria della gravidanza, che proclama la tutela della vita umana sin dal suo inizio.

L'intervento serio e tempestivo del CTS, invero, si impone con urgenza ancor maggiore a far data dallo scorso 21 novembre 2014, giorno in cui l'EMA ha manifestato l'intenzione di *liberalizzare completamente* la distribuzione di ellaOne, rendendo vendibile senza necessità di prescrizione medica un principio attivo – Ulipristal Acetato – idoneo a interrompere la gravidanza. Il “consumatore” (la donna), a quel punto, non dovrà fare altro che procurarsi alcune confezioni di ellaOne® per disporre del dosaggio di Ulipristal sufficiente a provocarsi, con efficacia, un aborto autogestito in evidente contrasto anche con la legislazione vigente.

Alla luce di queste premesse, e dei dati che emergono dai documenti allegati, si chiede a chi ha il compito istituzionale di tutelare la salute dei cittadini e di assicurare loro informazioni corrette, presupposto fondante il consenso informato, di riconsiderare il MOA di questi farmaci.

Venezia-Mestre, li 5 Dicembre 2014

Dr. Bruno Mozzanega

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

Dr. Bruno Mozzanega

Per assunzione dell'assistenza legale e autentica della sottoscrizione

Prof. avv. Mauro Ronco

Avv. Costantino Matteo Fabris