

ELLAONE® NELLA CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA – MECCANISMO D'AZIONE E RISCHI PER LA SALUTE DELLA DONNA

EllaOne® non previene l'ovulazione nei giorni più fertili del ciclo: la donna può concepire, ma l'endometrio è profondamente alterato dal farmaco e non consente l'annidamento del figlio.

L'assunzione ripetuta di ellaOne® può compromettere gravemente la salute della donna: il farmaco si accumula nei tessuti e, in particolare, nel fegato provocando danni anche irreparabili.

SOMMARIO LUNGO

Per Contraccezione d'Emergenza (CE) si intende l'uso di ogni farmaco, oppure l'inserimento di una spirale intrauterina, dopo un rapporto sessuale non protetto nei giorni fertili del ciclo, allo scopo di prevenire una gravidanza indesiderata. I rapporti non protetti possono esitare in gravidanza soltanto se avvengono nel periodo fertile del ciclo, cioè nei quattro-cinque giorni che precedono l'ovulazione e nel giorno stesso dell'ovulazione. Solo in questi giorni, infatti il muco cervicale consente l'ingresso degli spermatozoi all'interno dei genitali femminili. Fra i giorni fertili, il pre-ovulatorio è il giorno nel quale la probabilità di concepimento è massima, seguito dal giorno stesso dell'ovulazione e dal giorno che precede il pre-ovulatorio.

Il ricorso alla CE deve fronteggiare due fatti: gli spermatozoi sono già entrati e l'ovulazione è imminente.

Il Contraccettivo di Emergenza (CE) di cui tratta la presente relazione è Ulipristal Acetato (UPA, ellaOne®), un potente anti-progestinico del tutto simile al Mifepristone (RU486, Myfegyne®).

Il produttore (HRA Pharma), la Food and Drugs Administration (US-FDA, l'Agenzia Europea delle Medicine (European Medicines Agency, EMA), le più famose Società Ginecologiche nazionale e internazionali affermano che UPA agisce inibendo o ritardando l'ovulazione e quindi impedendo il concepimento, senza in alcun modo interferire con l'annidamento.

E' dimostrato, al contrario, che il principale meccanismo d'azione (MOA) di ellaOne® è l'inibizione dell'annidamento dell'embrione nell'utero e che il farmaco può anche essere utilizzato "off-label" per interrompere una gravidanza già diagnosticata.

Nella pratica clinica, ellaOne® può inibire o ritardare l'ovulazione solo quando viene assunto nei primissimi giorni fertili. Nelle 36 ore che precedono l'ovulazione e, naturalmente, nel successivo giorno dell'ovulazione (i giorni più fertili nei quali si verifica oltre il 70% dei concepimenti) ellaOne® è incapace di interferire con l'ovulazione, come evidenziato nell'articolo della Brache. Al contrario, in qualunque giorno esso venga assunto nel corso del ciclo mestruale, UPA altera invariabilmente lo sviluppo dell'endometrio, anche a dosaggi molto più bassi (un quinto) di quelli contenuti in ellaOne®.

Va sottolineato, a riprova della sua scarsissima efficacia anti-ovulatoria, che l'ovulazione si verifica pressoché normalmente anche dopo l'assunzione regolare e ripetuta di ellaOne®: nel 91.7% delle donne che hanno assunto il farmaco settimanalmente per otto settimane consecutive e nel 72.7% di quelle che l'hanno assunto ogni cinque giorni per lo stesso periodo. Questi dati sono riportati dall'EMA (EMA/73099/2015) e confermano ulteriormente che non si può sostenere in alcun modo che il principale MOA di ellaOne® sia l'effetto anti-ovulatorio.

EMA riconosce (EMEA-261787-2009) che *“Ulipristal acetate prevents progesterone from occupying its receptor, thus the gene transcription normally turned on by progesterone is blocked, and the proteins necessary to begin and maintain pregnancy are not synthesized.”* Questo significa che UPA è in grado di impedire l'annidamento e anche di interrompere una gravidanza già diagnosticata. EMA, peraltro, ammette esplicitamente che l'interruzione di gravidanza sia possibile a seguito di utilizzo *“off-label”* del farmaco. Infatti (ibidem), riporta che UPA è in grado di *“terminate pregnancy, as well as mifepristone does”* e che *“when using intramuscular administration of 0.5 mg/kg, 4/5 fetuses were lost in UPA treated macaques”*. Questo vuol dire che 50 mg UPA non micronizzato (equivalente a ellaOne®) può interrompere la gravidanza in un macaco che pesasse anche 100kg. Di più, EMA riconosce che *“The threshold for altering endometrial morphology appears lower than for inhibition of ovulation”*: cioè, ogni volta che l'ovulazione avviene e ne segue il concepimento, l'endometrio non consentirà mai all'embrione di annidarsi.

I dati in letteratura medica (Brache) evidenziano che la capacità di ellaOne® di ritardare l'ovulazione è massima (100%) solo all'inizio del periodo fertile; poi decresce e diventa pressoché nulla (8%) uno-due giorni prima dell'ovulazione. Ciononostante, la sua efficacia nel prevenire la comparsa della gravidanza è altissima ($\geq 80\%$) e non si riduce in qualunque dei cinque giorni dopo il rapporto a rischio il farmaco venga assunto. Questo sorprende se si suppone che l'efficacia di ellaOne® sia dovuta al suo effetto anti-ovulatorio. Se così fosse, la brusca riduzione dell'effetto anti-ovulatorio di ellaOne® descritta in letteratura, dovrebbe portare a una progressiva riduzione della sua efficacia, la quale dovrebbe azzerarsi quando il farmaco è assunto nei giorni più fertili pre-ovulatori. Al contrario, la sua efficacia rimane altissima, costantemente superiore all'80%.

L'assenza di qualsivoglia effetto anti-ovulatorio quando ellaOne® è assunta nei giorni più fertili del ciclo evidenzia che il suo MOA deve essere dovuto ad altro, cioè, ai suoi effetti inibitori sull'endometrio. Come ci si aspetta, in qualunque momento il farmaco venga assunto nel ciclo mestruale, vengono persi gli effetti pro-gestazione del progesterone, inclusa l'espressione di quelle proteine che rendono l'utero materno ospitale per l'embrione. L'annidamento dell'embrione diventa impossibile.

La dimostrazione definitiva dell'effetto anti-annidamento di ellaOne® è stata data recentemente da Lira-Albarràn et Al.: essi hanno somministrato una singola dose di ellaOne® nei giorni più fertili del ciclo a 14 donne valutate con estrema cura nel ciclo precedente, non trattato, considerato ciclo di controllo. Questi ricercatori hanno dimostrato che l'ovulazione si verifica regolarmente dopo l'assunzione pre-ovulatoria di ellaOne®, escludendo così qualsivoglia effetto anti-ovulatorio del farmaco quando viene assunto nei giorni più fertili del ciclo.

Dopo l'ovulazione, nel giorno LH+7, cioè quando l'endometrio (il tessuto che riveste l'interno dell'utero e ogni mese si prepara a ospitare il figlio) dovrebbe essere preparato all'annidamento, ognuna della 14 donne è stata sottoposta a biopsia endometriale, sia nel ciclo di controllo, sia nel ciclo trattato con ellaOne®. Sul tessuto endometriale è stata determinata l'espressione di 1183 geni. Nonostante i livelli plasmatici luteali (post-ovulatori) del progesterone fossero normali, ellaOne® ha confermato la sua nota e chiara attività anti-progestinica a livello tissutale: i geni che risultavano attivati nell'endometrio reso ospitale dal Progesterone risultavano, al contrario, inattivati nell'endometrio delle donne trattate con ellaOne® e viceversa. Ne segue che ellaOne® determina un fenotipo endometriale non-recettivo e cioè un endometrio inadatto all'annidamento dell'embrione.

La revisione dei profili di sicurezza di Esmya® (28 compresse di UPA da 5 mg) ha evidenziato la possibilità di danni epatici anche letali. Per prevenirli EMA e AIFA prevedono ora controlli della funzionalità epatica prima, durante e dopo l'assunzione di UPA.

Nessuna raccomandazione o richiesta di controlli è prevista, invece, per ellaOne®, con gravissimi pericoli potenziali per la popolazione femminile, che ricorre al suo utilizzo in modo crescente e indiscriminato, disinformata sul meccanismo d'azione e inconsapevole del rischio a cui si espone.

Conclusioni - Il principale meccanismo d'azione ellaOne® è l'inibizione dell'annidamento dell'embrione. Recentemente sono emerse evidenze di gravi rischi epatici derivanti dall'assunzione di UPA, che richiedono supervisione e controllo da parte del medico. Nessun cenno a questi rischi compare, tuttavia, nelle informazioni ufficiali su ellaOne®, con gravi potenziali rischi per la salute della donna.

INTRODUZIONE

L'esercizio di scelte libere e consapevoli nell'ambito della procreazione responsabile presuppone una conoscenza adeguata della fisiologia riproduttiva e di quelli che sono gli strumenti attualmente disponibili per separare temporaneamente la sessualità dalla procreazione. La conoscenza del meccanismo d'azione (MOA) è uno dei criteri fondamentali sui quali si basa la scelta fra i diversi metodi contraccettivi⁽¹⁻⁴⁾.

Per contraccezione d'emergenza si intende l'assunzione di farmaci o l'inserimento in utero di spirali a seguito di un rapporto sessuale non protetto avvenuto nel periodo fertile del ciclo mestruale e cioè nei 4-5 giorni che precedono l'ovulazione e nel giorno dell'ovulazione stessa (Fig. 1-2): solo in essi, infatti, il muco cervicale consente il passaggio agli spermatozoi. Fra essi, il giorno più fertile, cioè quello in cui la probabilità di concepire è più alta, è il giorno che precede l'ovulazione, seguito dal giorno ancora precedente e da quello successivo: il giorno stesso dell'ovulazione⁽⁵⁻⁹⁾. In questi tre giorni è anche massima l'incidenza di rapporti sessuali, sia protetti, sia non protetti^(6,10) (Fig. 3-6).

Assumere questi farmaci costituisce un tentativo estremo che si trova a fare i conti con almeno due dati di fatto.

- Gli spermatozoi sono già entrati. Grazie al muco fertile hanno già attraversato il collo dell'utero e in buona parte hanno anche già raggiunto la tuba ⁽¹¹⁾; lì attendono, quiescenti, la liberazione dell'uovo. Nessun farmaco del giorno dopo potrà ovviamente impedire una loro risalita, visto che essa è già avvenuta.
- L'ovulazione è ormai prossima.

A questo punto, nell'organismo femminile, tutto è predisposto verso il concepimento e verso il successivo impianto dell'embrione nell'endometrio che, dopo l'ovulazione, sarà reso ospitale dagli ormoni prodotti dal corpo luteo (la ghiandola che deriva dalle cellule del follicolo dopo che il medesimo avrà liberato l'uovo) (Fig. 7-11).

Per evitare che clinicamente compaia una gravidanza restano solo due modi: impedire *in extremis* che avvenga l'ovulazione e cioè prevenire il concepimento, oppure fare in modo che il figlio concepito non trovi all'interno dell'utero il terreno fertile di cui ha bisogno.

La differenza sostanziale fra le due ipotesi è chiara: nel primo caso non si giunge al concepimento, nel secondo viene attivamente soppresso l'embrione ancora prima che si manifesti la sua presenza.

PREMESSE DI FISIOLOGIA

Prima di discutere gli articoli scientifici che trattano il meccanismo d'azione di ellaOne[®], è utile descrivere, seppure in sintesi, cosa sia un ciclo mestruale e come venga regolato ⁽¹²⁾ (Fig. 2).

Il ciclo mestruale è una serie di eventi che coinvolgono l'ovaio con i suoi follicoli (le piccole strutture ognuna delle quali contiene una cellula uovo) (Fig. 12) e la ghiandola ipofisi (o pituitaria), una ghiandola appesa alla base del cervello (Fig. 13): entrambe queste ghiandole producono ormoni. In particolare, l'ipofisi normalmente regola la produzione di estrogeni da parte dei follicoli ovarici grazie ai propri ormoni: il Follicular Stimulating Hormone (FSH, follicolo-stimolante) e il Luteinizing Hormone (LH, luteinizzante) (nel maschio, i medesimi ormoni stimolano le funzioni del testicolo). Dal momento che stimolano le gonadi, cioè ovaio e testicolo, questi ormoni ipofisari vengono anche definiti gonadotropine ipofisarie.

Anche l'ipofisi, a sua volta, è regolata da sostanze prodotte in altri centri encefalici superiori, ma per l'attuale descrizione ci basta illustrare e spiegare il dialogo continuo fra l'ipofisi e le ovaie.

E' doveroso chiarire immediatamente cosa sia un ormone e come esso lavori: è una sostanza prodotta da una ghiandola e immessa nel sistema circolatorio (nel sangue) perché possa raggiungere l'organo nel quale deve compiere la sua funzione. Per esercitare il suo effetto, l'ormone deve legarsi alla cellula bersaglio attraverso una struttura specifica chiamata "recettore ormonale". Un ormone non può attivare una cellula se questa cellula non è dotata del recettore specifico per quell'ormone. Parimenti, un ormone non può attivare una cellula, benché dotata del suo recettore specifico, se il recettore è occupato o reso inaccessibile da altre sostanze.

Il ciclo inizia quando nel sangue della donna i livelli di estrogeni sono molto bassi, cosa che si verifica alla fine del ciclo precedente. Lo si osserva al margine sinistro della Figura 2.

L'ipofisi, attraverso i propri recettori, “capisce” che il livello di estrogeni è basso e stimola un gruppo di follicoli ad attivarsi. Nella Figura 2 si possono vedere i follicoli al lato sinistro: grandi quantità di FSH e LH li stimolano ad attivarsi (frece blu e azzurre).

I follicoli reclutati iniziano a produrre estrogeni (frece rosse) in quantità crescenti e nel sangue della donna i loro livelli aumentano (area rossa sottostante). Dal momento che gli estrogeni aumentano, l'ipofisi riduce l'invio dei suoi messaggeri (frece più piccole) e dal 5° giorno in poi soltanto un follicolo rimane attivo e crescerà e maturerà fino alla liberazione dell'uovo. E' il *follicolo dominante* del ciclo.

Durante la sua crescita, il follicolo aumenta il numero delle sue cellule e produce quantità sempre maggiori di estrogeni: l'uovo al suo interno completa la propria maturazione.

Quando l'ipofisi “capisce” che i livelli di estrogeni stanno diventando particolarmente elevate, aumenta il rilascio di FSH e, soprattutto, di LH (*LH surge*) finché raggiunge il suo picco (*LH peak*). Il picco di LH determina la rottura del follicolo dominante e la liberazione della cellula uovo, cioè *l'ovulazione*. L'ovulazione avviene circa 36 ore dopo il picco di LH e talvolta anche più tardi.

L'uovo può essere fecondato dallo spermatozoo entro 24 ore dalla sua liberazione.

Dopo l'ovulazione, le cellule che costituivano la parete del follicolo dominante e che sono supportate da una ricca vascolarizzazione, aumentano il loro contenuto di lipidi e danno origine a una struttura gialla, il *corpo luteo* (luteo in latino significa giallo) (Fig. 2). Il corpo luteo è una ghiandola temporanea che esiste soltanto dopo l'ovulazione: esso continua a produrre estrogeni, ma – soprattutto – produce progesterone, l'ormone pro-gestazione, l'ormone che prepara l'utero e l'intero organismo femminile alla gravidanza. Tutti gli eventi del ciclo ovarico, dal reclutamento dei follicoli all'esaurimento del corpo luteo, possono facilmente essere osservati in sequenza nell'immagine tratta dall'Atlante del Netter (Fig. 12).

Nella parte inferiore della Figura 2 è rappresentato il tessuto endometriale, la superficie interna dell'utero, il “letto” in cui ognuno di noi si è annidato nei suoi primi giorni di vita dopo il concepimento.

L'endometrio è un tessuto che dipende totalmente dagli estrogeni: se nel corpo della donna gli estrogeni sono presenti, l'endometrio è ben nutrito e stabile; al contrario, quando gli estrogeni sono assenti, i vasi che lo nutrono si obliterano e il tessuto muore: viene espulso attraverso il flusso mestruale che è il segno visibile della conclusione del ciclo mestruale e dell'inizio di uno nuovo.

Sappiamo già che, all'inizio del ciclo, i follicoli ovarici vengono stimolati dalla ghiandola ipofisi e iniziano a produrre estrogeni in quantità crescenti; questi estrogeni – attraverso i propri recettori specifici sulle cellule endometriali – stimolano la ricostruzione dell'endometrio, che si completa attorno all'ovulazione, come si può vedere dalla Figura 2.

Dopo l'ovulazione, il corpo luteo mantiene la produzione di estrogeni e produce progesterone, il quale modifica in modo significativo le caratteristiche dell'endometrio e lo prepara all'annidamento dell'embrione e alla gravidanza.

Grazie all'azione del progesterone – attraverso i suoi specifici recettori sulle cellule endometriali – il supporto vascolare all'endometrio è aumentato, così che il tessuto risulti intensamente nutrito; inoltre, le ghiandole endometriali si dilatano sempre più e accumulano al loro interno una straordinaria quantità di nutrienti secreti dalle cellule endometriali: nel lume di queste ghiandole l'embrione troverà tutto ciò che gli serve per crescere e svilupparsi fino all'instaurarsi del circolo (Fig. 7).

Inoltre, il progesterone – sempre attraverso i propri recettori – modifica profondamente l'assetto immunitario dell'endometrio evitando ogni possibile reazione di rigetto nei confronti dell'ospite, il figlio (l'embrione è un individuo totalmente altro dalla madre), e trasformando l'endometrio in un ambiente ospitale (Fig. 7).

Il corpo luteo funziona per due settimane. In assenza di concepimento, finirà col degenerare e non produrrà più ormoni, né estrogeni né progesterone (Fig. 2,12). L'endometrio, non più nutrito, degenererà e comparirà il flusso mestruale.

Un nuovo ciclo sta per iniziare nello stesso modo di quello appena descritto: l'ipofisi stimolerà nuovi follicoli ovarici e ogni cosa sarà ripetuta, e ancora ripetuta, ciclicamente (Fig. 2,12).

In caso di concepimento – che avviene nella tuba – tutto cambia.

L'embrione, già allo stadio della prima cellula, inizia immediatamente a inviare alla madre sostanze che modulano le sue difese immunitarie (Fig. 8). Inizia la riproduzione cellulare e dopo circa tre giorni l'embrione entra in utero; verso il quinto giorno la blastocisti è pronta ad annidarsi: l'aspetto dell'embrione ora è simile a una cisti, con le cellule interne destinate a formarne il corpo vero e proprio e le cellule periferiche a costituire il trofoblasto, cioè le cellule attraverso le quali l'embrione prenderà contatto con l'utero materno e si nutrirà, la futura placenta (Fig. 9).

Fino a questo momento, per crescere l'embrione ha usato tutte le materie prime presenti nella grande cellula uovo: come si vede, man mano che aumentano di numero, le sue cellule si riducono in dimensione, ma il volume totale dell'embrione rimane costante (Fig. 9).

Ora, però, la dotazione iniziale di risorse è esaurita e l'embrione ha un bisogno sempre maggiore di nutrienti: si approfondirà nell'endometrio fino a raggiungerne le ghiandole per accedere, infine, al loro contenuto (Fig. 10,11).

Fin dai primi istanti di vita l'embrione è molto attivo. Allo stadio di 8 cellule produce già una sua propria gonadotropina: la gonadotropina corionica umana (human Chorionic Gonadotropin, hCG): si tratta di un ormone simile all'LH, ma molto più potente; quando l'embrione è annidato, la sua hCG passa nel sangue materno e raggiunge il corpo luteo, che è nell'ovaio della madre. Legandosi ai recettori per l'LH, stimola il corpo luteo ad aumentare il suo volume e a diventare corpo luteo

gravidico: la produzione degli ormoni luteali aumenterà e continuerà (Fig. 14). Questo ciclo mestruale non si concluderà e non comparirà alcun flusso mestruale: gli estrogeni e, principalmente, il progesterone manterranno l'endometrio ricco e adeguato a soddisfare tutte le esigenze dell'embrione. L'ovaio – e il corpo luteo ne fa parte – non è più sotto il controllo della donna: la sua ipofisi ora viene sostituita dall'embrione che produrrà l'hCG con le proprie cellule periferiche, quelle coriali, che di lì a poco formeranno la placenta.

Un'ultima informazione prima di concludere queste lunghe premesse di fisiologia: l'aumento degli estrogeni che alla fine porta all'ovulazione, modifica progressivamente le caratteristiche del muco cervicale così che proprio e soltanto in questi giorni – i giorni fertili – gli spermatozoi possano entrare all'interno dei genitali femminili (Fig. 15).

Sia i processi endocrinologici che portano all'ovulazione, sia la comparsa del muco fluido sono espressioni simultanee dello stesso evento biologico: l'aumento dei livelli degli ormoni estrogeni. Di conseguenza, la comparsa del muco fertile predice solitamente in modo affidabile l'ovulazione e permette a ogni donna di riconoscere i giorni fertili e di essere pienamente consapevole della propria fertilità. I giorni fertili nella Figura 2 sono evidenziati e numerati in ordine inverso man mano che si avvicinano al giorno dell'ovulazione, con i più fertili contraddistinti da un carattere più grande (Fig. 2,4).

MECCANISMO D'AZIONE DI ELLAONE®

Vediamo innanzitutto cosa viene divulgato a livello internazionale.

L'Azienda produttrice (HRA Pharma) ⁽¹³⁾, la Food and Drugs Administration degli Stati Uniti (US-FDA) ⁽¹⁴⁾, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ⁽¹⁵⁾, le più rappresentative Società Scientifiche internazionali e nazionali dei ginecologi sostengono e divulgano che ellaOne® previene o ritarda l'ovulazione e quindi impedisce il concepimento, senza interferire in alcun modo con l'annidamento.

Nella realtà, invece, gli studi sperimentali evidenziano – e illustrarlo è il mio scopo – che ellaOne® non è in grado di prevenire con certezza il concepimento, se non quando venga assunto proprio all'inizio del periodo fertile.

Nei giorni fertili successivi, invece, e soprattutto nei giorni più prossimi alla liberazione dell'ovocita, esso non ha più alcun effetto sull'ovulazione e sul concepimento, ma rende l'endometrio inospitale per l'embrione.

I giorni fertili più prossimi all'ovulazione sono, peraltro, i giorni più fertili del ciclo mestruale e sono anche quelli in cui statisticamente sembrano concentrarsi il maggior numero di rapporti sessuali e in cui si verificano il maggior numero di concepimenti ^(5-7,12,13) (Fig. 3-6).

Fatte queste precisazioni, addentriamoci nella conoscenza e nella valutazione dettagliata di ellaOne®.

Ogni compressa di ellaOne® contiene 30 mg di Ulipristal Acetato nella sua forma micronizzata, da assumersi per via orale in unica dose. E' unanimemente riconosciuto che 30 mg di UPA micronizzato equivalgono a 50 mg di UPA non micronizzato, il principio attivo somministrato in capsule di gelatina che era utilizzato nelle precedenti sperimentazioni cliniche ^(13,16) (Fig. 16-18).

UPA si lega al recettore del Progesterone, l'ormone pro-gestazione. Funziona nello stesso modo del Mifepristone, meglio noto come RU486, e le loro molecole sono del tutto simili (Fig. 19).

L'Azienda produttrice, HRA Pharma, sostiene che ellaOne®, somministrato nel periodo fertile del ciclo mestruale, abbia la capacità di posticipare l'ovulazione e quindi impedisca l'incontro di uovo e spermatozoo. Il farmaco avrebbe la capacità di inibire l'ovulazione e di differirla di cinque giorni anche quando venisse assunto immediatamente prima dell'ovulazione, e agirebbe con efficacia costantemente elevata, superiore all'80%, anche se assunto fino a cinque giorni dopo il rapporto non protetto ⁽¹³⁾ (Fig. 20,21). Questa affermazione, fondata sull'articolo di Vivian Brache ^(17,18), è totalmente sostenuta e condivisa dall'EMA ⁽¹⁵⁾ (Fig. 22,23).

I dati riportati nella Tabella 2 che segue, pubblicati dalla stessa EMA, dovrebbero, tuttavia, essere sufficienti a dimostrare l'infondatezza di quanto sopra sostenuto e a chiudere ogni discussione.

Questa tabella è pubblicata nell'EMA-CHMP Assessment Report on ellaOne® "EMA/73099/2015", esattamente alla pagina 7/76 ⁽¹⁹⁾.

Si riferisce a uno studio che riporta gli effetti sull'ovulazione di una singola dose di ellaOne® assunta settimanalmente (Q7D) oppure ogni 5 giorni (Q5D) per 8 settimane consecutive; 12 donne sono state trattate ogni 7 giorni (Q7D) e 11 ogni 5 (Q5D).

EMA-73099-2015.pdf - Adobe Reader

File Modifica Vista Finestra ?

7 / 76 204%

Strumenti Commento

Table 2

	Q7D (N=12)	Q5D (N=11)
Number of subjects who ovulated at least once, n (%) [95% CI]	11 (91.7%) [61.5%;99.8%]	8 (72.7%) [39.0%;94.0%]
Total number of ovulations	17	9
Number of ovulations, n (%) [95% CI]		
Never	1 (8.3%) [0.2%;38.5%]	3 (27.3%) [6.0%;61.0%]
Once	5 (41.7%) [15.2%;72.3%]	7 (63.6%) [30.8%;89.1%]
Twice	6 (50.0%) [21.1%;78.9%]	1 (9.1%) [0.2%;41.3%]
Number of tablets administered prior to occurrence of 1st ovulation Mean (SD)	3.4 (2.5)	6.5 (2.7)
Time from the start of treatment to 1st ovulation (days) (Kaplan Meier estimate) Median (Min, Max)	17 (8, 57)	26 (16, 51)

During the treatment period, a total of 26 ovulations occurred in 19 subjects, 17 in the Q7D treatment arm and 9 in the Q5D treatment arm.

Lo studio, HRA2914-554, è stato presentato direttamente dall'azienda produttrice, HRA Pharma.

La tabella evidenzia che l'ovulazione si è verificata regolarmente nel 91.7% delle donne che assumevano ellaOne® ogni 7 giorni per otto settimane consecutive e nel 72.7% di quelle che lo assumevano ogni 5 giorni, sempre per otto settimane consecutive.

Il 50% delle donne trattate settimanalmente ha addirittura ovulato due volte, come avviene di norma nel corso delle otto settimane.

In entrambi i gruppi, la valutazione qualitative del muco cervicale (effettuata nel periodo di trattamento quando il follicolo misurava più di 15 mm, cioè nel periodo fertile) indicava la presenza di muco cervicale favorevole al passaggio degli spermatozoi e al concepimento.

Nonostante l'evidenza di questi dati dell'EMA, che escludono ogni effetto significativo di ellaOne® sull'ovulazione e sul concepimento, riteniamo doveroso proseguire con la discussione di tutti gli studi sperimentali effettuati sulla donna a questo proposito.

Va ricordato che il concepimento può avvenire soltanto se il coito si è verificato nei quattro - cinque giorni fertili pre-ovulatori, durante i quali il muco cervicale consente agli spermatozoi di entrare nei genitali femminili, e che il concepimento di norma avviene entro 24 ore dalla liberazione dell'uovo.

Nei giorni fertili si verificano, a livello di ovaio e ghiandola ipofisi, i fenomeni che preparano e determinano l'ovulazione (Fig. 2):

- Dapprima, nell'ovaio, il follicolo dominante aumenta la secrezione di estrogeni, che inducono immediatamente la produzione di un muco sempre più fluido, favorevole alla penetrazione degli spermatozoi (Fig. 15).
- Gli estrogeni ovarici, a loro volta, determinano un progressivo aumento dei livelli di LH (LH surge) rilasciati dalla ghiandola ipofisi.
- L'LH, infine, raggiunge il suo picco (LH peak) che si mantiene per ore e induce l'ovulazione
- L'ovulazione, di norma, si verifica a 36 ore (24-48) dal picco, ma talvolta si verifica anche più tardivamente⁽⁸⁾.
- Se visualizziamo queste variazioni ormonali su di un grafico che rappresenti i giorni fertili del ciclo mestruale, ci rendiamo conto del fatto che il periodo che precede il rialzo di LH si identifica con l'inizio del periodo fertile; quello durante il quale LH aumenta coincide verosimilmente con il secondo-terzo giorno fertile del ciclo, mentre i giorni di picco (le 24-48 ore pre-ovulatorie) e il successivo giorno dell'ovulazione sono gli ultimi giorni fertili, i più fertili del ciclo mestruale (Fig. 2,4-6).

Effetti anti-ovulatori

Ciò premesso, vi è un unico studio che valuta l'effetto di ellaOne® sull'ovulazione, quando viene somministrato nel periodo fertile del ciclo. E' quello già richiamato di Vivian Brache in cui si

afferma in modo insistito che ellaOne® è in grado di posticipare l'ovulazione per più di cinque giorni, anche quando viene somministrato immediatamente prima dell'ovulazione (17). Questa conclusione è esplicitata con estrema evidenza sia nel titolo stesso dello studio, sia nel riassunto, sia nelle conclusioni (Fig. 24-25).

Il numero di donne valutate è esiguo: 34. Esse vengono considerate dapprima complessivamente e quindi separatamente: stratificate in tre gruppi a seconda che ricevano Ulipristal prima che LH inizi ad aumentare, oppure durante la fase di incremento di LH, o, ancora, dopo che il picco di LH è stato raggiunto (Fig. 26).

La prima valutazione evidenzia che l'assunzione di ellaOne® nel periodo fertile del ciclo mestruale inibisce o posticipa l'ovulazione complessivamente nel 58.8% delle donne. Questo significa che il 41.2% delle donne trattate nel periodo fertile ovulano regolarmente e possono concepire (Fig. 27).

La valutazione dell'efficacia anti-ovulatoria di ellaOne® in relazione al momento di assunzione del farmaco, nelle tre diverse fasi del periodo fertile, evidenzia che gli effetti di UPA sull'ovulazione sono fortemente dipendenti dai valori di LH. L'ovulazione, infatti, risulta costantemente ritardata (100%) soltanto nelle otto donne trattate all'inizio del periodo fertile, prima che LH inizi ad aumentare. Se l'ormone LH ha già iniziato a crescere l'ovulazione è ritardata in undici donne su quattordici (78%): tre donne ovulano e possono concepire. Nelle pazienti in cui il picco di LH è già stato raggiunto l'ovulazione è ritardata in un solo caso su dodici: il 92% delle donne studiate ovula e può concepire (Fig. 28).

Inoltre, nel paragrafo dei *risultati*, l'Autrice stessa precisa che al picco di LH, uno-due giorni prima dell'ovulazione, il farmaco non ha più alcuna capacità di impedirla e funziona esattamente come un placebo [*“when UPA was given at the time of the LH peak, the time elapsed to rupture was similar to placebo (1.54±0.52 days versus 1.31±0.48 days)”*] (Fig. 29).

Si tratta, come detto, dei giorni più fertili del ciclo, quelli nei quali a un rapporto non protetto consegue il maggior numero di concepimenti (Fig. 30). Sono i giorni nei quali UPA, accreditato di una efficacia “contraccettiva” costantemente superiore all'80%, dovrebbe inibire l'ovulazione con la massima efficacia se il suo effetto fosse riconducibile a una azione anti-ovulatoria. E' dimostrato invece, come abbiamo visto, che ellaOne®, assunto nel periodo più fertile del ciclo e cioè uno-due giorni prima dell'ovulazione, non dimostra alcuna efficacia anti-ovulatoria (20).

La sua capacità di inibire l'ovulazione è massima (100%) solo all'inizio del periodo fertile; successivamente si riduce in modo rapido e progressivo fino a quasi azzerarsi (8%) nei due giorni pre-ovulatori. Nonostante questo, la sua efficacia “contraccettiva”, superiore all'80%, non si riduce nel tempo: sia che il farmaco sia assunto nel primo giorno dopo il rapporto a rischio, sia che esso sia assunto invece nel secondo, nel terzo, nel quarto o addirittura nel quinto giorno dopo il rapporto stesso, l'efficacia “contraccettiva” si mantiene costantemente elevata (16,21-23).

Se il meccanismo contraccettivo di ellaOne® fosse davvero correlato al suo effetto anti-ovulatorio, che – come visto – si azzerava con l'avvicinarsi al picco di LH (Fig. 31), ci si attenderebbe un

progressivo calo della sua efficacia col passare dei giorni, man mano che il momento dell'ovulazione si avvicina. Invece l'efficacia di ellaOne® rimane costantemente elevata⁽²⁰⁾.

Un'ulteriore conferma che ellaOne® non è in grado di ritardare l'ovulazione quando è assunto nelle 24-48 ore precedenti l'ovulazione viene dal recente studio di Lira-Albarràn et Al⁽²⁴⁾ (Fig. 33). Lo studio evidenzia che il farmaco, intenzionalmente somministrato nel momento del ciclo in cui la probabilità di gravidanza è massima (Fig. 34), non ha alcun effetto sull'ovulazione, che si verifica normalmente quando è fisiologicamente prevista (Fig. 35). L'ovulazione, dunque, avviene sempre, ma l'endometrio, come vedremo, analizzato nella fase medio luteale – la fase in cui avviene l'annidamento, 5-6 giorni circa dopo il concepimento – si è dimostrato essere assolutamente inospitale.

Da ultimo, Stratton ha somministrato 10, 50 e 100 mg di UPA non micronizzato a donne nella fase medio-follicolare del ciclo, sette giorni prima dell'ovulazione: UPA determina un ritardo nell'ovulazione che è maggiore con i dosaggi più elevati, ma inibisce la maturazione endometriale nella fase luteale in modo simile anche con le dosi più basse (Fig. 36,37). Ciò mette in evidenza che la soglia per alterare la morfologia endometriale è più bassa rispetto a quella con cui si cerca di alterare la follicologenesi, cioè quel processo che – a partire dalla stimolazione di più follicoli all'inizio del ciclo – conduce progressivamente alla maturazione di un singolo follicolo e alla sua rottura con la liberazione dell'uovo⁽²⁵⁾ (Fig. 2,13).

Noi sappiamo che 50 mg di UPA non micronizzato equivalgono ai 30 mg di UPA micronizzato che sono presenti in ellaOne®. Il fatto che ellaOne® possa ritardare l'ovulazione prima che inizi il periodo fertile (fase medio-follicolare) non sorprende, poiché noi sappiamo dall'articolo di Brache che riesce a farlo anche quando viene assunto nel primo dei giorni fertili. Ciò che ci insegna questo studio, tuttavia, è che gli effetti negativi di UPA sull'endometrio appaiono costantemente nella fase luteale post-ovulatoria, anche dopo una ovulazione ritardata da UPA. Capiamo anche, e impariamo, che una volta che l'ovulazione avvenga e ne segua il concepimento l'endometrio non consentirà mai ospitale l'annidamento dell'embrione.

L'assenza di qualsivoglia effetto anti-ovulatorio quando ellaOne® viene assunto nei giorni più fertili del ciclo, e le anticipazioni dagli ultimi due studi menzionati^(24,25), evidenziano che il suo MOA “contraccettivo” è necessariamente dovuto ad altro e in particolare ai suoi effetti inibitori sulla maturazione endometriale.

Tuttavia, prima ancora di addentrarci a descriverli, ci preme evidenziare e riportare che alcuni autori^(26,27) propongono una interpretazione dei dati di Brache che è molto diversa dalla nostra.

Come sappiamo, nel suo studio su ellaOne®, Brache riporta testualmente che “*when UPA was given at the time of the LH peak, the time elapsed to rupture was similar to placebo (1.54±0.52 days versus 1.31±0.48 days)*”. Ciò significa che Ulipristal Acetato, quando viene somministrato al picco di LH, un giorno e mezzo prima dell'ovulazione, si comporta esattamente come il placebo (Fig. 38). Né ellaOne®, né evidentemente il placebo, quando sono somministrati al picco di LH, hanno alcun effetto sull'ovulazione, la quale si verifica fisiologicamente uno-due giorni dopo.

Citando questi stessi dati di Brache ⁽¹⁷⁾, Gemzell-Danielsson e Lalitkumar, in due articoli del 2013, rispettivamente alle pagine 302 ⁽²⁶⁾ (Fig. 39,40) e 93 ⁽²⁷⁾ (Fig. 41,42), affermano testualmente: “*Even on the day of the LH peak, UPA could delay ovulation for 24 to 48 h after administration*” e cioè che ellaOne[®], a quel punto, sarebbe ancora efficace e in grado di ritardare l’ovulazione. E’ l’esatto opposto di quanto riporta Brache, che documenta – come visto – un effetto simile al placebo.

E’ incomprendibile la ragione che porta questi autori a ripetere due volte una stessa affermazione, manifestamente contraria all’evidenza scientifica.

Effetti endometriali

Veniamo all’endometrio. Una sola dose di Ulipristal non micronizzato (10, 50 e 100 mg) determina costantemente una riduzione dello spessore endometriale e altera profondamente la recettività del tessuto, in qualunque momento del ciclo essa venga assunta: a metà della fase follicolare, prima ancora che inizino i giorni fertili ⁽²⁵⁾ (Fig. 43-45); a metà ciclo, nei giorni immediatamente successivi all’ovulazione ⁽²⁸⁾ (a eventuale concepimento avvenuto) (Fig. 46-52); e a metà della fase luteale ⁽²⁹⁾, proprio nei giorni in cui l’embrione dovrebbe annidarsi (Fig. 53-55). Viene meno l’effetto del Progesterone sull’endometrio e, con esso, l’espressione di quelle proteine che rendono l’organismo materno accogliente nei confronti del figlio. In particolare, quando vengono assunte nella fase luteale iniziale ⁽²⁸⁾, dopo l’eventuale concepimento, le dosi di 50 mg (equivalente a ellaOne[®]) e 100 mg aumentano i recettori endometriali per il Progesterone e riducono significativamente l’espressione dei markers tissutali di recettività endometriale (Node-Addressin) (Fig. 47-50). L’annidamento dell’embrione diventa impossibile.

Questi effetti sono sovrapponibili a quelli osservati dopo la somministrazione di 200 mg di Mifepristone (RU486), la dose utilizzata per l’interruzione di gravidanza, ma UPA è efficace a dosaggi ancora inferiori: 10 mg, un quinto della dose (50 mg) equivalente a ellaOne[®] ^(20,28) (Fig. 51).

L’effetto inibitorio sulla maturazione dell’endometrio è diretto ed è legato all’inibizione dei recettori tissutali per il Progesterone (è esattamente lo stesso meccanismo con cui agisce la pillola RU486) ⁽³⁰⁻³⁵⁾. In sostanza, ellaOne[®] occupa quelle strutture cellulari alle quali il Progesterone dovrebbe legarsi per poter espletare la sua funzione pro-gestazionale.

Il Progesterone è presente ma non può agire e l’endometrio non diventerà un ambiente ospitale.

Questa inibizione si osserva anche quando alla donna vengono somministrati dosaggi di Ulipristal sensibilmente più bassi di quanto è contenuto nella pillola ellaOne[®]: per rendere l’endometrio ostile all’embrione bastano, infatti, dosi anche cinque volte inferiori a quelle assunte, con scarso successo, a fini anti-ovulatori. E’ documentato che la soglia di farmaco sufficiente per alterare l’endometrio è inferiore a quella richiesta per interferire col normale sviluppo dei follicoli ovarici ^(24,28,29) (Fig. 45). Dopo l’assunzione di ellaOne[®], dunque, l’endometrio sarà sempre inospitale ed ogni volta che avverrà un concepimento l’embrione, inevitabilmente, non potrà sopravvivere. Tutti gli studi eseguiti su donne supportano quindi, con forza e in modo significativo, l’evidenza che ellaOne[®] agisca prevalentemente con un meccanismo post-concezionale.

Tuttavia, la dimostrazione definitiva del questo meccanismo d'azione anti-annidamento viene dallo studio di Lira-Albarràn et Al. ⁽²⁴⁾, già citato (Fig. 56). Questi autori dimostrano infatti che ellaOne[®], quando viene assunto nei giorni più fertili del ciclo, permette costantemente l'ovulazione, ma induce nell'endometrio luteale modificazioni che sono associate a un fenotipo non recettivo, cioè a un endometrio non idoneo all'annidamento dell'embrione.

Lo studio ha seguito longitudinalmente 14 donne fertili e sane nel corso di due cicli mestruali consecutivi, nei quali ogni singola donna serviva quale controllo di se stessa: i suoi parametri valutati nel primo ciclo, prima del trattamento, erano confrontati con i suoi stessi parametri rivalutati nel ciclo successivo, dopo l'assunzione di ellaOne[®]. Nel primo ciclo, non trattato e che serviva da controllo, sono state determinate le caratteristiche principali del ciclo. Nel ciclo successivo ogni donna ha ricevuto una singola dose di ellaOne[®] quando il diametro del follicolo raggiungeva i 20 mm, intenzionalmente nei giorni più fertili del ciclo (Fig. 57).

Sia nel ciclo di controllo che nel ciclo trattato con ellaOne[®] l'ovulazione si è verificata regolarmente, senza alcuna differenza tra i due cicli: in nessun caso l'ovulazione è stata inibita o ritardata (Fig. 58).

Nel giorno LH+7 (7 giorni dopo il picco di LH), sia nel del ciclo di controllo sia nel ciclo trattato, in ogni donna è stata eseguita una biopsia dell'endometrio. Sul tessuto prelevato è stata valutata l'espressione di 1183 geni.

Nonostante i livelli plasmatici del Progesterone fossero normali (Fig. 58), ellaOne[®] ha esercitato sull'endometrio un effetto anti-progestinico diretto.

Come appare nella Figura 1 alla pagina 4 dell'articolo di Lira-Albarràn, che viene riprodotta nella pagina che segue, i geni che venivano sovra-espressi (attivati) nell'endometrio ospitale pro-gestazionale, dopo l'assunzione di ellaOne[®] erano, al contrario, repressi (inattivati). Viceversa, i geni repressi nell'endometrio ospitale pro-gestazionale, dopo l'assunzione di ellaOne[®] venivano iper-espressi.

L'espressione genica che si osserva normalmente nell'endometrio recettivo pro-gestazionale cambia completamente dopo assunzione di ellaOne[®] e va in direzione diametralmente opposta, come è evidente nella Figura che segue, tratta dall'articolo originale degli autori. L'analisi dettagliata dei risultati (Fig. 59-64) porta gli autori a predire con certezza che l'annidamento dell'embrione (della blastocisti) viene inibito.

Riportiamo soltanto uno dei tanti risultati significativi commentati dagli stessi autori: riguarda il gene PAEP, un gene regolato dal Progesterone, che ha un ruolo chiave nel processo di adesione dell'embrione all'endometrio. Fra tutti i geni valutati, la sua espressione è quella maggiormente repressa dopo il trattamento con ellaOne[®] (Fig. 62).

In sintesi, lo studio di Lira-Albarràn et Al. ⁽²⁴⁾ evidenzia che le donne che assumono ellaOne[®] dopo un rapporto non protetto nei giorni fertili, e in particolare nei giorni più fertili pre-ovulatori, ovulano normalmente e possono concepire, dal momento che gli spermatozoi sono già risaliti nelle

tube e possono fecondare l'uovo che viene liberato. Il farmaco, infatti, non interferisce in alcun modo con la capacità fecondante degli spermatozoi ⁽³⁶⁾ (Fig. 65).

L'endometrio però è compromesso irrimediabilmente e l'embrione non avrà alcuna possibilità di annidarsi e sopravvivere.

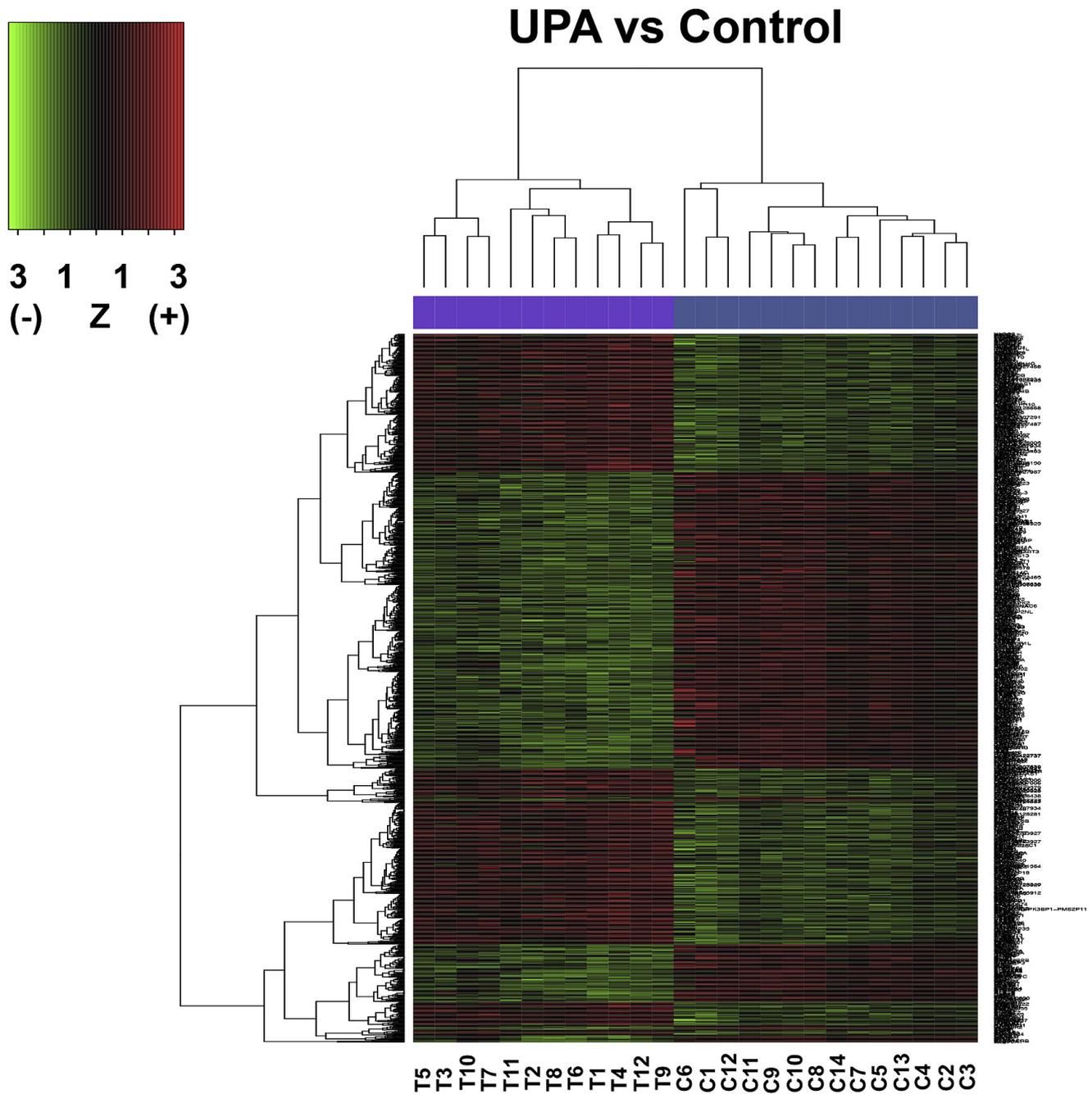


Fig. 1. Gene clustering of the GeneChip® Human Gene 2.0 ST Array (Affymetrix) data showing pairwise comparison of: UPA-treated (T) *versus* non-treated (Control, C) endometrial samples. The heat map corresponds to one sample for each column and one gene for each horizontal line. Color indicates gene expression value intensities (Z-score); **red** signifies up-regulation, **green** down-regulation and **black** unchanged

Alla fine della loro disamina, gli autori concludono testualmente che *“le modificazioni osservate nella espressione genica nei campioni di endometrio ottenuti da donne esposte a UPA sono associate a un fenotipo endometriale non recettivo”* (Fig. 66).

Le evidenze scientifiche appaiono inconfutabili, ma anche un semplice ragionamento potrebbe bastare a capire che il prevalente effetto di ellaOne® è di tipo post-concezionale.

Infatti, ellaOne® viene presentata come “la pillola dei cinque giorni dopo”, dimostrando che è totalmente efficace anche se presa cinque giorni (120 ore) dopo il rapporto sessuale occorso nel periodo fertile del ciclo e cioè quando viene assunta anche dopo che l’ovulazione è avvenuta.

E’ noto che il giorno pre-ovulatorio è il giorno più fertile del ciclo ed è anche il giorno in cui si verifica il maggior numero di rapporti sessuali.

Immaginiamo un rapporto sessuale avvenuto nel giorno pre-ovulatorio (è la situazione più frequente), con l’ovulazione che segue nelle successive 24 ore e il concepimento entro le successive ulteriori 24 ore (e quindi 48 ore dopo quel rapporto sessuale). EllaOne® può essere assunta con una efficacia immutata ed elevatissima fino a cinque giorni da quel rapporto e quindi fino a quattro giorni dopo l’ovulazione e fino a tre giorni dopo il concepimento.

Come potrà, in questo scenario, invocarsi un’azione anti-ovulatoria e anti-concezionale per ellaOne®? Sarebbe non solo contrario alla evidenza scientifica, ampiamente illustrata, ma anche al semplice ragionamento logico.

Si avrà esclusivamente un’azione anti-annidamento ^(20,24), ma essa non è nemmeno menzionata nella informazione ufficiale erogata alla persone, il che – di conseguenza – risulta deliberatamente ingannevole sia per le donne, sia per i medici e i farmacisti, sia per le stesse Autorità.

Di nuovo, alcuni autori presentano una interpretazione diversa dei dati pubblicati sugli effetti endometriali di UPA.

In particolare, Gemzell-Danielsson del Karolinska Institute di Stoccolma in un articolo del 2013 ⁽³⁷⁾ discute gli effetti di Ulipristal sull’endometrio, quando esso viene assunto nella fase luteale iniziale, e cioè dopo l’eventuale concepimento ⁽²⁸⁾ (Fig. 67).

L’autrice riporta correttamente, come anche noi abbiamo fatto in questo stesso testo, che UPA non micronizzato, alle dosi di 50 e 100 mg determina una riduzione nello spessore endometriale e un incremento dei recettori endometriali per il Progesterone. Questo ambiente è l’espressione di una stimolazione estrogenica incontrastata, data l’impossibilità per il Progesterone di funzionare, visto che UPA occupa tutti i suoi recettori. In questo ambiente l’embrione non può annidarsi.

Si tratta esattamente dei dati di Pamela Stratton ⁽²⁸⁾. Contestualmente però la Gemzell-Danielsson aggiunge che il dosaggio utilizzato per la contraccezione d’emergenza non sarebbe in grado di modificare l’endometrio (*“Yet, in the doses relevant for EC use (30 mg) UPA has no significant effect on the endometrium”*). E’ alla pagina 5 ⁽³⁷⁾ (Fig. 68).

La Gemzell-Danielsson sembra dimenticare che ellaOne[®], 30 mg di UPA micronizzato, equivale esattamente ai 50 mg di UPA non micronizzato ^(13,16) che sono stati somministrati nello studio della Stratton e che, di conseguenza, ellaOne[®] non può che avere gli stessi effetti anti-annidamento sull'endometrio.

Ma ciò che più colpisce, in questa singolare sequenza, è che nello stesso articolo, poche pagine più avanti, alla pagina 9, la stessa Gemzell-Danielsson dimostra di sapere bene che 30 mg di UPA micronizzato (ellaOne[®]) equivalgono a 50 mg di UPA non micronizzato, benché lo ammetta soltanto all'interno di due parentesi (Fig. 69). Né, d'altra parte, potrebbe ignorarlo, essendo esperta in materia e avendo fatto parte del medical advisory board della HRA Pharma, come segnala in coda al medesimo articolo.

Nonostante questa consapevolezza, una anno dopo, in una Review del 2014 ⁽³⁸⁾ in cui cita nuovamente i dati di Pamela Stratton ⁽²⁸⁾, essa ripete testualmente che “*UPA given in early-luteal phase shows dose-dependent effects with no significant endometrial effects observed following exposure to doses relevant for EC*”. E' nel primo capoverso della pag. 687 (Fig. 70,71).

Nella stessa Review ⁽³⁸⁾, anticipando risultati illustrati in un suo successivo articolo del 2015 ⁽³⁹⁾, Gemzell-Danielsson scrive testualmente:

“To be able to study the effect of EC on human implantation, an in vitro three-dimensional implantation model has been developed. In this model it has been demonstrated that LNG or UPA at EC concentrations have no effect on the human embryos or endometrial receptivity and cannot impair or prevent implantation”, che tradotto significa:

“Per poter studiare gli effetti dei contraccettivi di emergenza (CE) sull'annidamento umano, si è sviluppato un modello tridimensionale in vitro. Si è dimostrato che LNG o UPA alle concentrazioni usate per la CE non hanno effetti sugli embrioni umani o sulla recettività endometriale e non possono alterare o prevenire l'annidamento”.

Nell'articolo del 2015 ⁽³⁹⁾ l'autrice cerca di dimostrare che ellaOne[®] non interferisce col processo di adesione dell'embrione umano a tessuto endometriale umano (Fig. 72).

L'esperimento, tuttavia, non supporta le sue conclusioni per tre principali ragioni che si espongono.

- Il tessuto endometriale utilizzato per costruire modello endometriale 3D è stato ottenuto da volontarie sane con cicli mestruali normali, non ormono-trattate e con documentata fertilità, nel giorno del ciclo LH+4. Si trattava, di conseguenza, di un normale endometrio ospitale, già dotato delle caratteristiche biochimiche necessarie e sufficienti per l'adesione dell'embrione. Era un endometrio del tutto preparato dal Progesterone. L'autrice non ha utilizzato endometrio luteale, post-ovulatorio, prelevato da donne precedentemente trattate con ellaOne[®], farmaco che impedisce l'azione del Progesterone sull'endometrio.

- Il gruppo di endometri trattati era continuamente esposto a 200 ng/ml di UPA, una concentrazione di farmaco sovrapponibile a quella che si osserva nel siero della donna un'ora dopo l'assunzione di ellaOne[®], e cioè 176+89 ng/ml, che è la massima concentrazione media di UPA nel siero UPA (Cmax) (Fig. 73). E' ben noto, tuttavia, che la concentrazione di UPA presente nell'endometrio delle donne che assumono ellaOne[®], è più alta di quella riscontrata nel loro sangue e, di conseguenza, più alta della quantità utilizzata nei modelli 3D in vitro. Le condizioni dell'esperimento probabilmente non riproducono la situazione in vivo.
- Si può immaginare di simulare e di valutare in vitro soltanto l'inizialissimo momento dell'adesione, mentre il processo dell'annidamento non può essere in alcun modo testato nel modello 3D, come l'autrice stessa riconosce.

Nonostante ciò, la Gemzell-Danielsson conclude scrivendo testualmente che “the mechanism of action of UPA when used as an EC does not disrupt the *implantation process*”.

Inoltre, nell'abstract, sia il quesito principale (*Study Question*): “Does UPA used for emergency contraception interfere with the human *embryo implantation process*?” sia la risposta sintetica (*Summary Answer*): “UPA, at the dosage used for EC, does not affect human *embryo implantation process, in vitro*” si riferiscono al processo dell'annidamento (*implantation*) che in realtà non è stato mai valutato (Fig. 74).

Infine, la conclusione dell'abstract è di nuovo, testualmente (Fig 74), “that the study provides new insights on the mechanism of action of UPA on human *embryo implantation*, demonstrating that UPA in a dosage used for EC does not affect embryo viability and the *implantation process* of embryo.” e cioè “che lo studio fornisce un nuovo approfondimento sugli effetti di UPA sull'*annidamento* dell'embrione, dimostrando che UPA al dosaggio usato per la contraccezione di emergenza non interferisce con la vitalità dell'embrione e neppure con il suo *annidamento*.” Come se lo studio avesse valutato l'annidamento e la vitalità dell'embrione.

A questo punto dovrebbe essere chiaro che il MOA prevalente di ellaOne[®] è legato al suo effetto anti-progestinico sull'endometrio e non a qualsivoglia effetto sul processo ovulatorio: le donne ovulano regolarmente quando assumono il farmaco nei giorni più fertili e il concepimento può avvenire senza ostacoli, visto che gli spermatozoi sono già entrati e sono in attesa nelle tube. L'embrione, tuttavia, non potrà impiantarsi e morirà perché UPA ha reso inospitale l'endometrio.

Tutte queste informazioni, tuttavia, erano già disponibili ed evidenti quando ellaOne[®] è stato immesso in commercio nel 2009: gli studi che descrivono gli effetti di Ulipristal nelle donne sono gli stessi discussi nella presente relazione. HRA2914-505: *Stratton* ⁽²⁵⁾. HRA2914-506: *Stratton* ⁽²⁸⁾. HRA2914-503: *Passaro* ⁽²⁹⁾.

Infatti, nel *CHMP Assessment Report for Ellaone[®]* (EMA-261787-2009) ⁽⁴⁰⁾ che ha portato alla “Marketing Authorisation” per ellaOne[®] (Fig. 75,76), EMA riconosce esplicitamente molti punti importanti:

1. *“Ulipristal acetato impedisce al progesterone di occupare i propri recettori, così la trascrizione genetica normalmente attivata dal progesterone è bloccata e non vengono sintetizzate le proteine necessarie per iniziare e mantenere la gravidanza.”* E’ riportato al punto 2.3 alla pagina 8 sotto il titolo *“Aspetti non clinici - Farmacologia”* (pagina 8) (Fig. 77). Significa chiaramente che ellaOne® può impedire l’annidamento e anche interrompere una gravidanza già avviata.
2. *“L’efficacia di Ulipristal Acetato (UPA) nell’interrompere la gravidanza è stata valutata. Ulipristal e Mifepristone (RU486) sono equipotenti nei primati”* (pagina 10) (Fig. 78).
3. *“Quando si somministrano of 0.5 mg/kg intramuscolo, vengono abortiti 4/5 feti in animali trattati con ulipristal acetato”* (in macachi, pagina 10) (41) (Fig. 78). Significa che 50 mg di UPA non micronizzato, la dose equivalente a ellaOne®, è in grado di interrompere la gravidanza in un primate del peso di 100 kg, e noi sappiamo che la somministrazione sublinguale è simile a quella parenterale, anche se non la si può proporre nelle scimmie (dovrebbero capire di tenerla sotto la lingua finché dissolta e comportarsi di conseguenza).
4. *“La soglia per alterare la morfologia dell’endometrio appare inferiore a quella per inibire l’ovulazione”* (pagina 22). E’ il risultato dello studio di Stratton HRA2914-505⁽²⁵⁾ (Fig. 79).
5. *“Nella fase luteale precoce si è osservato un ritardo significativo nella maturazione endometriale nelle donne trattate con UPA non micronizzato 50 mg (ellaOne®) e 100 mg, rispetto alle donne trattate con 10 mg o placebo”* (sempre alla pagina 22). Sono i risultati dello studio HRA2914-506, sempre della Stratton⁽²⁸⁾ (Fig. 79). Questo significa che il ritardo nella maturazione endometriale causato da 50 mg (ellaOne®) e 100 mg di UPA era noto e statisticamente significativo rispetto a quanto osservato con 10 mg e il placebo.
6. Nell’utilizzo di UPA per la contraccezione di emergenza *“alterazioni all’endometrio possono contribuire all’efficacia del prodotto”* (pagina 23). Questo significa riconoscere un meccanismo post-concezionale che mai è menzionato nel foglietto illustrativo di ellaOne® (Fig. 80).
7. Inoltre, alla fine della pagina 22 è riportato testualmente che *“la dose di 50 mg di ulipristal (non micronizzato) è stata scelta negli studi di fase II, poiché è la dose minima che altera la maturazione endometriale e induce l’inibizione dell’ovulazione”* (Fig. 79).

Sappiamo bene dal precedente punto 4 che il danno endometriale è sempre presente dopo l’assunzione di UPA non micronizzato, anche al dosaggio più basso di 10 mg⁽²⁵⁾ (un quinto di ellaOne®).

Sappiamo anche che l’ovulazione non è mai inibita quando ellaOne® (equivalente a una dose più alta, 50 mg di UPA non micronizzato) viene assunto dopo un rapporto non protetto nei giorni più fertili.

Di conseguenza il concepimento è sempre possibile, ma l’endometrio non consentirà mai l’annidamento dell’embrione.

8. la possibilità che UPA sia utilizzato *“off-label”* per interrompere la gravidanza è concreta ed è presentata come *“safety concern”* nella Tabella *“Summary of the risk management plan for Ellaone”* (pag. 41 - secondo spazio a sinistra), ma la scelta strategica per minimizzare il rischio

è stata quella di non parlarne (“*Omit any sentence in the SPC and the PL suggesting that the product could be used as an abortifacient.*” (pag. 41 - secondo spazio a destra) (Fig. 81).

9. Infine, EMA e HRA Pharma concordano sul fatto che tutti gli approcci per evitare che ellaOne sia usato per interrompere la gravidanza hanno limiti inevitabili, e che l’unico modo possa essere un registro delle prescrizioni (pagine 45 and 46) (Fig. 82,83), quelle prescrizioni che EMA ha eliminato nel 2015⁽¹⁹⁾.

Basandosi sul contenuto del documento (*CHMP Assessment Report for ellaOne®*) l’EMA-CHMP ne ha raccomandato la concessione dell’autorizzazione alla messa in commercio con l’indicazione della contraccezione di emergenza (Fig. 84); ellaOne® è commercializzato come farmaco anti-ovulatorio.

Nonostante tutte le informazioni su esposte e consapevole del fatto che le donne ovulano normalmente anche se assumono ellaOne® regolarmente per 8 settimane (vedi la tabella riprodotta a pagina 11 del presente testo), il 30 settembre 2014 (EMA/631408/2014)⁽⁴²⁾ il CHMP dell’EMA ripete che “*Emergency contraceptives work by stopping or delaying ovulation*”.

Nel successivo Assessment Report “EMA/73099/2015”⁽¹⁹⁾ (Fig. 85), quello che ha deciso la libera vendita di ellaOne® nelle Farmacie, a pagina 35 è riportato che “*Durante il processo di valutazione del dossier di registrazione di ellaOne® l’applicante MAH (HRA-Pharma) è stata richiesta di studiare ogni potenziale utilizzo off-label di ellaOne®, in particolare in gravidanza, possibilmente come abortivo. Non è stato effettuato alcuno studio clinico con Ulipristal-Acetato come abortivo, ed è quindi ignoto se lo si possa usare per abortire*” (Fig. 86).

Ogni ulteriore commento appare superfluo.

Tuttavia, va aggiunto che per escludere un possibile uso “*off-label*”, in totale assenza di evidenze scientifiche rassicuranti, all’EMA è bastato il risultato di una intervista a 75 medici dalla Polonia e dalla Svezia (HRA2914-544a), evidentemente rappresentativi di tutti i medici europei.

Questi medici hanno risposto di non aver mai prescritto ellaOne® per l’aborto: il 20% di loro, comunque, ha prescritto il farmaco più di 5 giorni dopo il rapporto non protetto e il 2.7% di loro in più di una dose (Fig. 87).

Lo studio HRA2914-544a è riportato alla pagina 31 del medesimo Assessment Report “EMA/73099/2015”⁽¹⁹⁾ ed è stato considerato una “*dimostrazione affidabile che la prescrizione off-label di ellaOne per l’aborto non si verifica nel mondo reale, dissipando la preoccupazione preesistente all’approvazione dell’autorizzazione originale alla messa in commercio*” (Fig. 87).

Da ultimo, nel medesimo Assessment Report del 2015⁽¹⁹⁾ nella tabella a pagina 64, l’“*Effetto sulla prosecuzione della gravidanza / Uso off-label come abortivo*” è ancora presentato come preoccupazione sanitaria (Safety Concern), a indicare che ellaOne® può minacciare la gravidanza. Ciononostante, il CHMP dell’EMA ha raccomandato che la controindicazione “*gravidanza*” venga rimossa dalle informazioni sul farmaco (Fig. 88).

Il 14 maggio 2018 l’EMA ha nuovamente aggiornato l’European Public Assessment Report (EPAR) su ellaOne®⁽¹⁴⁾ (Fig. 89-92): ciò è avvenuto oltre un anno dopo la pre-pubblicazione online (Febbraio 2017) e la pubblicazione cartacea (1 Maggio 2017) dell’articolo di Lira-Albarràn che

abbiamo commentato ⁽²⁴⁾. Rammentiamo che Lira-Albarràn ha somministrato ellaOne® nei giorni più fertili del ciclo e ha evidenziato che tutte le donne trattate hanno ovulato regolarmente, ma l'analisi dell'espressione di 1183 geni ha evidenziato che ellaOne® trasforma l'endometrio in un tessuto del tutto inospitale per l'embrione.

Nonostante questi dati e tutte le informazioni precedentemente disponibili, il CHMP ripete, alla pagina 8 dell'EPAR, che “*When used for emergency contraception the mechanism of action is inhibition or delay of ovulation*” (Fig. 90) e riporta che “*ellaOne® works by postponing ovulation*” nel foglietto illustrativo: informazioni per l'utente, a pagina 39 (Fig. 92).

Questa informazione è esattamente l'opposto di quanto emerge chiaramente dai dati sperimentali, e le singole Agenzie Nazionali del Farmaco sono state probabilmente disattente e distratte quando hanno accettato passivamente che nei loro Paesi venisse commercializzato un farmaco anti-annidamento (e possibilmente anche francamente abortivo) come è ellaOne.

Nel presentare UPA come farmaco anti-ovulatorio, EMA era ben consapevole del suo prevalente effetto anti-annidamento e, inoltre, della sua capacità di interrompere la gravidanza con la stessa efficacia del Mifepristone (RU486), ma ha scelto di tacere su questi dati e ha mantenuto una informazione intenzionalmente ingannevole.

Ulipristal e Mifepristone: le molecole gemelle

Ulipristal e Mifepristone hanno molti effetti simili nell'apparato riproduttivo femminile ^(20,40,43-47).

Mifepristone è utilizzato come contraccettivo di emergenza a dosi di 25-50 mg in Cina ⁽⁴³⁾.

Se somministrato a metà della fase follicolare, prima ancora che inizino i giorni fertili, i suoi effetti sull'ovulazione sono simili a quelli di UPA ⁽⁴⁵⁾, anche se UPA è efficace a dosaggi molto inferiori ⁽²⁵⁾.

Parimenti, nella fase luteale iniziale, 200 mg di Mifepristone sono altamente efficaci nell'impedire la comparsa clinica della gravidanza ⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾; è superfluo sottolineare che in quella fase del ciclo ovulazione e concepimento sono già avvenuti. E' lo stesso effetto riscontrato con dosaggi di Ulipristal largamente inferiori ⁽²⁸⁾.

Infine, somministrati nella fase medio-luteale, sia il Mifepristone sia Ulipristal non micronizzato, alla medesima dose di 200 mg, determinano costantemente un sanguinamento endometriale anticipato ^(29,52).

Mentre Mifepristone (RU486) alla dose di 200 mg è il farmaco che si usa per interrompere la gravidanza, Ulipristal non è mai stato testato per l'interruzione della gravidanza nella donna. I due farmaci, tuttavia, condividono le stesse attività sia sullo sviluppo dei follicoli ovarici, sia sulla differenziazione dell'endometrio, a dosaggi che sono sostanzialmente sovrapponibili ⁽³²⁻³⁵⁾.

Inoltre, sia Ulipristal ^(53,54) sia Mifepristone ^(55,56), sempre alle medesime dosi (5 mg al giorno per trattamenti di tre mesi), sono in grado di ridurre il volume dei fibromi uterini e di ridurre l'intensità delle emorragie uterine, che sono patologie ginecologiche frequenti.

Attualmente Ulipristal micronizzato è disponibile in farmacia nell'Europa occidentale per il trattamento pre-operatorio dei fibromi uterini. Il nome del preparato commerciale è Esmya®: una confezione contiene un blister con 28 compresse da 5 mg ognuna, per un totale complessivo di 140 mg (ellaOne® ne contiene 30 mg).

Ci preme solo ricordare che 120 mg di Ulipristal micronizzato (dosaggio inferiore a quanto contenuto in una confezione di Esmya® ed ottenibile con sole quattro compresse di ellaOne®) equivalgono a 200 mg di Ulipristal non micronizzato (40): la dose equivalente a quei 200 mg di Mifepristone che si usano nei protocolli per l'interruzione della gravidanza.

Entrambi i farmaci, a questi dosaggi, somministrati sette giorni dopo l'ovulazione e il concepimento, esattamente nei giorni in cui si perfeziona l'annidamento, determinano costantemente una mestruazione anticipata (29,52) (Fig. 53-55). Questo dato andrebbe considerato con estrema attenzione nel decidere le modalità e i limiti di prescrizione dei preparati che contengono Ulipristal Acetato (20).

TOSSICITA' DI UPA – EFFETTI COLLATERALI GRAVI

In data 1 Dicembre 2017, su richiesta della Commissione Europea, l'EMA ha avviato una revisione del medicinale Esmya® (UPA) utilizzato per il trattamento di fibromi uterini (tumori benigni dell'utero) (EMA/791062/2017) (57) (Fig. 93). La revisione è stata resa necessaria dalla segnalazione di quattro casi di grave danno al fegato (tre dei quali si sono conclusi con un trapianto di fegato e uno con esito letale) in pazienti trattate con il medicinale.

Il Comitato di valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha ritenuto che Esmya® potesse esserne la causa e ha trasmesso le proprie raccomandazioni al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA, il quale, condividendole, le ha inviate alla Commissione Europea perché diventino vincolanti per gli Stati Membri (Comunicazione EMA/355940/2018 dell'1 Giugno 2018) (58) (Fig. 94-96).

Ne deriva che Esmya® (UPA) è controindicato nelle pazienti con disordini epatici; la funzionalità epatica dovrà essere valutata prima di iniziare ciascun ciclo di trattamento e poi rivalutata una volta al mese durante i primi 2 cicli di trattamento e ancora 2-4 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

Qualora i livelli di alanina transaminasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) fossero doppi rispetto al limite massimo del range di normalità il trattamento non andrà iniziato. Se durante il trattamento essi risultassero tripli, UPA andrà interrotto.

Infine, gli operatori sanitari dovrebbero informare le loro pazienti sui segni e i sintomi di danno epatico e sulle azioni da intraprendere nel caso in cui questi si verificano

Tutte queste cautele, che appaiono doverose in relazione agli evidenti rischi epatici legati all'assunzione di UPA, non vengono minimamente menzionati nei documenti informativi ufficiali su ellaOne®.

Nell'Assessment Report dell'EMA che rimuove la necessità di prescrizione medica per ellaOne[®] (19), vengono valutati i criteri che devono essere soddisfatti al fine di poter escludere tale necessità, come previsto dall'Articolo 71 della Direttiva Europea 2001/83/EC.

Il primo criterio prevede che un farmaco debba essere soggetto a prescrizione medica se il suo utilizzo senza controllo medico costituisca un pericolo, diretto o indiretto, per la salute.

Per escludere che esista detto pericolo, EMA e HRA Pharma si rifanno ai dati di uno studio (HRA2914-554) già menzionato in questo stesso testo a pagina 9: due gruppi di pazienti erano state trattate per otto settimane consecutive con ellaOne[®] somministrato ogni 7 giorni (Gruppo Q7D) oppure ogni 5 giorni (Gruppo Q5D). In otto settimane le pazienti in Q7D avevano ricevuto una dose complessiva di 270 mg di UPA, mentre quelle in Q5D ne avevano assunto ben 360 mg.

Tranquillizzati dall'assenza di effetti collaterali gravi nelle 23 pazienti studiate, EMA e HRA Pharma avevano escluso la necessità della prescrizione medica anche nell'ipotesi di un utilizzo ripetuto e frequente, ipotesi ritenuta evidentemente verosimile (Fig. 97-98).

Va osservato che il quantitativo di UPA assunto in otto settimane dalle pazienti trattate è equivalente o addirittura superiore a quello che viene assunto in otto settimane di Esmya[®].

Una confezione di Esmya[®] contiene 28 compresse da 5 mg di UPA, da assumersi quotidianamente per cicli di 28 giorni, per un totale di 140 mg in quattro settimane e 280 mg in otto settimane.

Sono quantitativi del tutto sovrapponibili a quelli che si presume possano essere assunti dalle donne che acquistano ellaOne[®] ripetutamente, in assenza di qualsivoglia controllo medico: sono i quantitativi che hanno determinato le gravissime conseguenze epatiche sopra riportate.

Di più, pur essendo perfettamente al corrente del progressivo accumulo di UPA, principio attivo di ellaOne[®] nei tessuti, in particolare nel fegato – com'è chiaramente spiegato alla pag. 13 del proprio Assessment Report che introduce il farmaco in commercio (EMEA/271787/2009) (Fig. 99) – EMA, su richiesta del produttore HRA Pharma, nel 2015 rimuove l'avvertenza che raccomanda di non assumere ellaOne[®] ripetutamente nello stesso ciclo mestruale (Fig. 100).

Al di là di quanto precedentemente esposto in relazione al MOA di ellaOne[®] e all'informazione non veritiera che viene erogata alla donna, con violazione del suo diritto di poter scegliere consapevolmente, appare evidente che l'assunzione incontrollata del farmaco espone la donna e, in particolare l'adolescente, a un rischio gravissimo di cui non è informata e consapevole.

CONCLUSIONI

Ulipristal Acetato (UPA, ellaOne[®]), assunto come contraccettivo d'emergenza nei giorni più fertili del ciclo, non previene né ritarda in alcun modo l'ovulazione. Il suo effetto prevalente è sull'endometrio: l'effetto di inibizione della maturazione endometriale è segnalata in letteratura medica da anni, ancora prima della sua immissione in commercio, e il suo effetto anti-annidamento è documentato in termini incontestabili nel recente studio di Lira-Albarràn.

EllaOne® permette sia l'ovulazione sia il concepimento, ma inibisce il processo di annidamento dell'embrione.

EllaOne®, inoltre, è ritenuta in grado di interrompere una gravidanza già avviata e diagnosticata.

Alle donne, ai medici, agli operatori sanitari e alle Autorità viene intenzionalmente fornita una informazione non veritiera in merito al suo meccanismo d'azione.

La revisione dei profili di sicurezza di Esmya®, altro farmaco a base di UPA, ha evidenziato che la molecola è in grado di determinare danni epatici gravissimi e anche letali. Per prevenirli EMA e AIFA prevedono ora controlli serrati della funzionalità epatica prima, durante e dopo l'assunzione del farmaco.

Nessuna raccomandazione o richiesta di controlli è prevista, invece, per ellaOne®, con gravissimi rischi potenziali per la popolazione femminile, che ricorre al suo utilizzo in modo crescente e indiscriminato senza essere in alcun modo informata neppure dei rischi per la propria salute.

BIBLIOGRAFIA

1. Dye HM, Stanford JB, Alder SC, Kim HS, Murphy PA. Women and postfertilization effects of birth control: consistency of beliefs, intentions and reported use. *BMC Womens Health* 2005; 5:11.
2. de Irala J, Lopez del Burgo C, Lopez de Fez CM, Arredondo J, Mikolajczyk RT, Stanford JB. Women's attitudes towards mechanisms of action of family planning methods: survey in primary health centres in Pamplona, Spain. *BMC Womens Health* 2007;7:10.
3. Lopez-del Burgo C, Lopez-de Fez CM, Osorio A, Guzmán JL, de Irala J. Spanish women's attitudes towards post-fertilization effects of birth control methods. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;151(1):56-61.
4. Willetts SJ, Mac, MacDougall M, Cameron ST. A survey regarding acceptability of oral emergency contraception according to the posited mechanism of action. *Contraception* 2017;96:81-88.
5. Trussel J, Rodriguez G, Ellertson C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 1998;57:363-369.
6. Wilcox AJ, Baird DD, Dunson DB et al. On the frequency of intercourse around ovulation: evidence for biological influences. *Hum Reprod* 2004; 19:1539-1543.
7. Dunson DB, Baird DD, Wilcox AJ et al. Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. *Hum Reprod* 1999;14:1835-1839.
8. Behre HM, Kulhage J, Gassner C, Sonntag B, Schem C, Schneider HP et al. Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use ClearPlan Fertility Monitor: comparison with transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements. *Hum Reprod* 2000;15:2478-2482.
9. Fine P, Mathé H, Ginde S et al. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2010;115:257-263.
10. Stirling A, Glasier A. Estimating the efficacy of emergency contraception—how reliable are the data? *Contraception* 2002;66:19-22.
11. Gemzell-Danielsson K. Mechanism of action of emergency contraception. *Contraception*. 2010; 82:401-409.
12. Mozzanega B. *Da Vita a Vita - Viaggio alla scoperta della riproduzione umana*. SEU Ed, Roma, Sett. 2013; Capitolo 1.
13. Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. Ulipristal acetate 30 mg tablet.– Briefing Materials. June 17, 2010. Al sito:
<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/reproductivehealthdrugsadvisorycommittee/ucm215510.pdf>
14. Watson Medical Communication. Highlights of Prescribing Information - Ella Tablet. 2010. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022474s000lbl.pdf
15. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) on ellaOne updated 14/05/2018. At: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001027/WC500023670.pdf

16. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized non-inferiority trial and metaanalysis. *Lancet*. 2010; 375(9714):555-562.
17. Brache V, Cochon L, Jesam C et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010;25:2256-2263.
18. Brache V, Cochon L, Deniaud M, Croxatto H. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception*. 2013;88:611-618.
19. CHMP Assessment Report on ellaOne (EMA/73099/2015).
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/001027/WC500181904.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001027/WC500181904.pdf)
20. Mozzanega B, Gizzo S, Di Gangi S, Cosmi E, Nardelli GB. Ulipristal Acetate: Critical Review About Endometrial and Ovulatory Effects in Emergency Contraception. *Reprod Sci* 2014; 21:678-685.
21. Fine P, Mathe´ H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol*. 2010;115(2 pt 1):257-263.
22. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al. Progestin receptor modulator for emergency contraception: a randomized control trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1089-1097.
23. Moreau C, Trussell J. Results from pooled phase III studies of ulipristal acetate for emergency contraception. *Contraception*. 2012;86(6):673-680.
24. Lira-Albarrán S, Durand M, Larrea-Schiavon MF, González L, Barrera D, Vega C, Gamboa-Domínguez A, Rangel C, Larrea F. Ulipristal acetate administration at mid-cycle changes gene expression profiling of endometrial biopsies taken during the receptive period of the human menstrual cycle. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;447:1-11
25. Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N, et al. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogestin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod* 2000;15:1092-1099.
26. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PGL. Emergency contraception – mechanism of action, *Contraception* 2013;87:300-308.
27. Lalitkumar PGL, Berger C, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;27:91-101.
28. Stratton P, Levens ED, Hartog B, et al. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril* 2010;93:2035-2041.
29. Passaro MD, Piquion J, Mullen N, et al. Luteal phase dose-response relationships of the antiprogestin CDB-2914 in normally cycling women. *Hum Reprod* 2003;18:1820-1827.
30. Wagner BL, Polio G, Giangrande P, et al. The novel progesterone receptor antagonist RTI 3021-3012 and RTI 3021-3022 exhibit complex glucocorticoid receptor activities: implications for the development of dissociated antiprogestins. *Endocrinology* 1999;140:1449-1458.
31. Blithe DL, Nieman LK, Blye RP, Stratton P, Passaro M. Development of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 for clinical indications. *Steroids* 2003;68:1013-1017.

32. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR. In vitro antiprogestational/antiglucocorticoid activity and progestin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;88:277-288.
33. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR, Blye RP. CDB-4124 and its putative monodemethylated metabolite, CDB-4453, are potent antiprogestins with reduced antiglucocorticoid activity: in vitro comparison to mifepristone and CDB-2914. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;188:111-123.
34. Gainer EE, Ulmann A. Pharmacologic properties of CDB(VA)-2914. *Steroids* 2003;68:1005-11.
35. Rao PN, Wang Z, Cessac JW, Rosenberg RS, Jenkins DJ, Diamandis EP. New 11beta-aryl-substituted steroids exhibit both progestational and antiprogestational activity. *Steroids* 1998;63:523-530.
36. Zumoffen C, Gómez-Elías MD, Caillea AM, Bahamondesc L, Cuasnicúb PS, Cohenb DJ, Munucea MJ. Study of the effect of ulipristal acetate on human sperm ability to interact with tubal tissue and cumulus-oocyte-complexes. *Contraception* 2017;95:586-591
37. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (S1):1-14. doi: 10.3109/09513590.2013.774591
38. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PG. Mechanisms of action of oral emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(10):685-687.
39. Berger C, Boggavarupu RN, Menezes J, Lalitkumar PGL, Gemzell Danielsson K. Effects of ulipristal acetate on human embryo attachment and endometrial cell gene expression in an in vitro-culture system *Hum Reprod* 2015;30:800-811.
40. CHMP Assessment Report for Ellaone (EMA/H/C/001027)
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Public assessment report/human/001027/WC500023673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf)
41. Tarantal AF, Hendrickx AG, Matlin SA, Lasley BL, Gu QQ, ThomasCAA, Vince PM, Van Look PFA. Effects of Two Antiprogestins on Early Pregnancy in the Long-Tailed Macaque (*Macaca fascicularis*). *Contraception* 1996;54:107-115.
42. "Levonorgestrel and Ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight" (EMA/631408/2014)
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Emergency_co
ntraceptives_31/WC500176381.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Emergency_contraceptives_31/WC500176381.pdf)
43. Cheng L, Che Y, Gülmezoglu AM. Intervention for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:286.
44. Taneepanichskul S. Emergency contraception with mifepristone 10 mg in Thai women. *J Med Assoc Thai* 2009;92:999-1002.
45. Bodensteiner KJ. Emergency contraception and RU-486 (mifepristone): do bioethical discussions improve learning and retention? *Adv Physiol Educ* 2012;36:34-41.
46. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1997;337:1058-1064.
47. Glasier A, Thong KJ, Dewar M, Mackie M, Baird D. Mifepristone (RU486) compared with high dose estrogen and progestin for emergency postcoital contraception. *N Engl J Med*;327:1041-1044.

48. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update* 2004;10:341-348.
49. Hapangama DK, Brown A, Glasier AF, Baird DT. Feasibility of administering mifepristone as a once a month contraceptive pill. *Hum Reprod* 2001;16:1145-1150.
50. Agarwal M, Das V, Agarwal A, Pandey A, Srivastava D. Evaluation of mifepristone as a once a month contraceptive pill. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:e27-29.
51. Croxatto HB. Mifepristone for luteal phase contraception. *Contraception* 2003;68:483-488.
52. Shoupe D, Mishell DR, Jr, Page MA, Madkour H, Spitz IM, Lobo RA. Effects of the antiprogesterone RU 486 in normal women. II. Administration in the late follicular phase. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1421-1426.
53. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409-420.
54. Koskas M, Chabbert-Buffet N, Douvier S, Huchon C, Paganelli E, Derrien J. Role of medical treatment for symptomatic leiomyoma management in premenopausal women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011;40:858-874.
55. Esteve JL, Acosta R, Pérez Y, Campos R, Hernández AV, Texidó CS. Treatment of uterine myoma with 5 or 10mg mifepristone daily during 6 months, post-treatment evolution over 12 months: double-blind randomised clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:202-208.
56. Carbonell Esteve JL, Riverón AM, Cano M, Ortiz AI, Valle A, Texidó CS, Tomasi G. Mifepristone 2.5 mg versus 5 mg daily in the treatment of leiomyoma before surgery. *Int J Womens Health* 2012;4:75-84.
57. EMA/791062/2017. At: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Esmya_EMA_IT.pdf
58. EMA/355940/2018. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_Esmya_01.06.2018.pdf