



RISPOSTA ALLA RICHIESTA DI PARERE SULLA GESTIONE DEL FARMACO ELLAONE

Il Comitato Sammarinese di Bioetica (CSB) è stato chiamato ad esprimere parere in merito alla gestione del farmaco EllaOne.

Nella seduta del 3 novembre 2015, i componenti del CSB hanno esaminato la richiesta pervenuta e, al fine di formulare una riflessione bioetica, hanno ritenuto indispensabile identificare primariamente il corretto meccanismo d'azione del farmaco in oggetto, dopo avere esaminato approfonditamente la letteratura scientifica disponibile.

Così come indicato nel parere del 5 settembre 2011 in risposta alla richiesta sulla contraccezione post-coitale, il CSB, pur nella differenza dei farmaci oggetto dei rispettivi pareri, segue attentamente l'evoluzione della letteratura scientifica in materia, consapevole della delicatezza e della rilevanza della materia in oggetto.

Pertanto, avvalendosi delle peculiari professionalità presenti tra i propri componenti e tra gli esperti esterni, il CSB ritiene doveroso effettuare le seguenti valutazioni preliminari:

- l'Ulipristal è un modulatore dei recettori per il progesterone e il suo effetto contraccettivo si esplica se assunto entro 120 ore circa dal rapporto non protetto;
- la contraccezione di emergenza si basa sull'idea che il prodotto possa essere somministrato in casi eccezionali e non in maniera ripetuta;
- il meccanismo d'azione del farmaco EllaOne, a differenza del Norlevo, è analogo alla pillola abortiva RU486, che in piccole dosi può essere anch'essa utilizzata come contraccettivo di emergenza;
- il farmaco, in presenza di embrione formato, può avere effetto abortivo, perché in analogia alla RU486 agisce sull'endometrio;
- non è possibile escludere un'azione antinidatoria.

Ciò premesso,

il CSB emana il seguente parere:

- considerando che la dose necessaria, rispetto al corretto uso dell'Ulipristal come contraccettivo d'emergenza, potrebbe essere superata, in assenza di prescrizione



medica non ripetibile, dalla possibilità per la donna di assumere dosi superiori, così da rendere anche questo farmaco un abortigeno;

- considerando che nel caso di ripetute o multiple assunzioni del farmaco in tempi ravvicinati è prevedibile un conseguente aumento del rischio di comparsa di effetti collaterali, quali ad esempio severe patologie renali o epatiche, asma complicata o con dismetabolismo del galattosio;
- considerando che l'assenza della tracciabilità del farmaco non permette di effettuare un efficace sistema di sorveglianza e di farmacovigilanza, impedendo pertanto di verificare qualsiasi uso inappropriato;
- considerando che l'assenza di un controllo medico che possa garantire una necessaria e corretta informazione alla donna sull'appropriato uso del farmaco e sui possibili rischi, potrebbe ingenerare una errata percezione in merito alla eccezionalità di utilizzo del farmaco, tale da indurre al suo possibile abuso con ripetute esposizioni anche ravvicinate;
- considerando che in assenza di un corretto monitoraggio sulla prescrizione e la consegna del farmaco, gli eventuali danni e costi per il trattamento di effetti avversi ricadrebbero a carico del Servizio Nazionale Sammarinese;
- considerando che il parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità Italiano nella seduta del 10 marzo 2015 "*Richiesta parere al Consiglio Superiore di Sanità in ordine al regime di dispensazione del medicinale EllaOne*" include tutti gli elementi necessari per esprimere una raccomandazione di cautela nell'interesse della salute della donna e per una possibile interruzione (involontaria o volontaria) di una gravidanza da precedente rapporto;
- considerando che la tutela della salute, obiettivo di ogni sistema sanitario, è garantita da una attenta valutazione rischio/beneficio, sulla base delle conoscenze fornite dalla letteratura scientifica;
- considerando che tale valutazione presuppone l'attuazione del principio di beneficiabilità/non maleficienza e permette di fornire una completa e corretta informazione, fondamento di una scelta consapevole per intraprendere un trattamento sanitario, nel rispetto del principio di autonomia;
- considerando che assicurare tali informazioni a tutti i soggetti che richiedono un trattamento sanitario garantisce il rispetto del principio di giustizia e di equità nell'accesso alle terapie;



il CSB ritiene che il farmaco EllaOne (Ulipristal) deve essere dispensato sotto controllo medico, con una corretta e completa informazione allo scopo di evitare danni alla salute della donna, senza distinzioni di età.

Il Parere in risposta al quesito sulla gestione del farmaco EllaOne (Ulipristal) è stato discusso nella seduta del CSB del 3 novembre 2015 con la partecipazione in videoconferenza della prof.ssa Assuntina Morresi (esperto esterno del CSB) e approvato a maggioranza dei presenti, con l'astensione di don Gabriele Mangiarotti:

Sacchini (in teleconferenza), Borgia, Bottari, Cantelli Forti, Daniele, Alonzo, Tagliabracci, Tonelli, Ghiotti.

Carinci, assente alla seduta, ha espresso la propria adesione.

Il Presidente del CSB
Virgilio Sacchini



COMITATO SAMMARINESE DI BIOETICA
Legge 29 gennaio 2010 n. 34

--

Allegato 1: richieste parere in merito alla gestione del farmaco EllaOne (dr. Manzaroli, dr. Chiaruzzi)

**DIREZIONE GENERALE**
Istituto per la Sicurezza Sociale

REPUBBLICA DI SAN MARINO
Ministero dell'Assistenza, dell'Interno e della Qualità
del Servizio Sanitario, Socio-Sanitario e Sociale
Prot. N. 40/2015 Pos. C.S.B.
Data 09.09.2015

San Marino 09 Settembre 2015/1715 d.f.R.
Prot. 3146/DG

Spett.le
Comitato di Bioetica
c.a. Avv. Mauro Fiorini

Illustri Componenti del Comitato di Bioetica,

Inoltre la richiesta del Direttore UOC Farmaceutica Dott. Mauro Chiaruzzi per l'eventuale dispensazione del farmaco EllaOne.

Il principio attivo è ULIPRISTOL ed è classificato come contraccettivo d'emergenza attivo fino a 120 ore (5 giorni) dal rapporto a rischio.

Agisce inibendo l'azione del progesterone e quindi ritardando l'ovulazione. Se l'ovulazione è già avvenuta ed esistono condizioni biologiche idonee, l'eventuale gravidanza non viene arrestata.

Trattasi quindi di contraccettivo orale d'emergenza e non di farmaco abortivo.

In tutti i Paesi Europei è in libera vendita nelle farmacie e parafarmacie senza richiesta di test di gravidanza per le persone maggiorenni, per le minorenni è richiesta ricetta medica.

Resto in attesa del Vostro parere.

Distinti saluti.


Il Direttore delle Attività
Sanitarie e Socio Sanitarie
Dott. Dario Manzaroli

REPUBBLICA DI SAN MARINO
Via Scialoja, 20 - 47803 Borgo Maggiore BS
Segreteria Direzione Generale T +378 (0549) 994301 F +378 (0549) 906240 - direzione.generale@iss.sm
<http://www.salute.sm>



COMITATO SAMMARINESE DI BIOETICA
Legge 29 gennaio 2010 n. 34

--

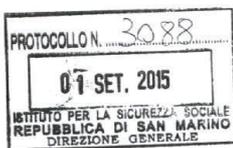


REPUBBLICA DI SAN MARINO
DIPARTIMENTO SANITÀ E SICUREZZA SOCIALE

SERVIZIO FARMACEUTICO

Prot. 000178 – 01/09/2014 – 22-10

San Marino 1 Settembre 2015



Ill.mo
Dr Dario Manzaroli
Direttore Servizi Soc.Sanitari

SEDE

Oggetto: parere su gestione farmaco EllaOne

Si inoltra richiesta per attivare parere da parte del Comitato di Bioetica in merito alla dispensazione del farmaco EllaOne, che l'AIFA, in Italia, ha deciso di liberalizzare legandola solo alla maggiore età delle pazienti.

Poiché ho già ricevuto dimostranze dai colleghi, sono a richiedere un parere autorevole anche alla luce di una normativa diversa vigente a San Marino.

A disposizione per ogni ulteriore chiarimento, l'occasione mi è gradita per porgere distinti saluti.

Il Direttore Servizio Farmaceutico UOC
Dr. Mauro Chianfizza





Allegato 2: parere del Consiglio Superiore di Sanità Italiano in risposta alla "Richiesta parere al Consiglio Superiore di Sanità in ordine al regime di dispensazione del medicinale EllaOne".



Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ
SESSIONE I

Seduta del 10 marzo 2015

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ
ASSEMBLEA GENERALE

Visto la nota dell'Ufficio legislativo avente per oggetto "Richiesta parere al Consiglio superiore di sanità in ordine al regime di dispensazione del medicinale EllaOne" pervenuta al Consiglio superiore di sanità (CSS) in data 6 febbraio 2015;

Premesso che con la nota sopra citata è stato trasmesso, in riferimento alla questione suddetta, l'appunto con il nulla osta del Ministro della salute e le note della competente Direzione generale dei dispositivi medici e dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per acquisire il parere del CSS;

Premesso, inoltre, che nell'appunto predisposto dal Capo dell'Ufficio legislativo per il Ministro della salute, è stato rappresentato, tra l'altro, che:

- con nota del 19 gennaio 2015 l'AIFA ha comunicato di ritenere di prioritaria importanza acquisire l'autorevole parere del Consiglio superiore di sanità sulla decisione della Commissione europea del 7 gennaio 2015, che ha approvato il parere positivo già espresso dal Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'European Medicines Agency (EMA), in merito alla domanda di variazione per il cambio di regime di fornitura di ellOne da "medicinale soggetto a prescrizione medica" a "medicinale non soggetto a prescrizione medica", con contestuale eliminazione della gravidanza in atto dalla lista delle controindicazioni all'uso del medicinale;
- in ordine alla materia in esame, anche la competente Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico con nota del 30 gennaio 2015 ha segnalato l'opportunità di richiedere un approfondimento al Consiglio superiore di sanità;
- l'AIFA, in particolare, richiede che il Consiglio si esprima sia sui profili di sicurezza e di rischio del farmaco in relazione ai criteri prescrittivi, sia 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";
- per quanto attiene ai profili relativi al regime di dispensazione del farmaco in questione, si evidenzia che l'articolo 4 della Direttiva 2001/83/CE – recante il codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano – prevede che la disciplina



sovrana nazionale 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;

Tenuto conto che, con il medesimo appunto a firma del Capo dell'Ufficio legislativo, sono stati sottoposti alle valutazioni del CSS i quesiti di seguito riportati:

- 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;*
- 2. considerata la divergent opinion in seno al CHMP dell'EMA, sottoscritta anche dal nostro Paese, secondo la quale non vi sono, attualmente, evidenze scientifiche sufficienti a comprovare la neutralità del farmaco sul regolare sviluppo del feto, si chiede se vada, o meno, mantenuto il test di gravidanza prima dell'assunzione di ellaOne, come indicato dal sopra citato parere del CSS;*
- 3. quali siano i dati disponibili circa la sicurezza e gli effetti collaterali possibili per ellaOne, nei casi in cui il medicinale sia assunto in dosi elevate e/o con una frequenza superiore a quella indicata; se esistano studi di follow up su donne che abbiano assunto tale prodotto, e, nel caso, con quali risultati; se siano disponibili studi del tipo sopra esposto specificatamente su minori, e, nel caso, con quali risultati;*
- 4. se sia possibile condizionare la dispensazione del farmaco in questione alla previa prescrizione medica almeno nei confronti delle minori;*
- 5. se sia conforme alla tutela psico-fisica di una minore - che, come sopra evidenziato, può accedere, in totale anonimato, alla contraccezione, anche d'emergenza - consentire la dispensazione nei confronti della stessa di un farmaco, quale quello in questione, senza una previa prescrizione di un medico;*

Vista la Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano;

Visto il Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 "Attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della Direttiva 2003/94/CE";

Vista la legge 22 maggio 1978, n. 194 "Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza";

Vista la legge 29 luglio 1975, n. 405 "Istituzione dei consultori familiari";

Premesso che la specialità medicinale ellaOne (ulipristal acetato) - titolare A.I.C. Laboratoire HRA Pharma - ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio attraverso una procedura centralizzata europea dalla Commissione europea con decisione del 15 maggio 2009 con l'indicazione terapeutica "Contraccettivo di emergenza



d'assumersi entro 120 ore (5 giorni) da un rapporto sessuale non protetto o dal fallimento di altro metodo contraccettivo";

Tenuto conto che con Determinazione AIFA dell'8 novembre 2011 «Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano "ellaOne (ulipristal)» è stato, tra l'altro, stabilito che:

- *"Il farmaco puo' essere utilizzato come contraccettivo di emergenza, fermo restando l'esclusione di una gravidanza in atto prima della somministrazione; la prescrizione del farmaco e' dunque subordinata alla presentazione di un test di gravidanza (ad esito negativo) basato sul dosaggio dell'HCG beta. Si condiziona l'immissione in commercio all'attivazione e al mantenimento, da parte della ditta, di un registro delle eventuali gravidanze occorse in costanza di assunzione del farmaco";*
- *"La classificazione ai fini della fornitura del medicinale ellaOne (ulipristal) e' la seguente: Medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta (RNR);"*

Visto il documento del 4 Dicembre 2014, rev 1 EMA/73099/2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report ellaOne International non-proprietary name: ulipristal acetate -Procedure No. EMEA/H/C/001027/II/0021;

Considerata la decisione della Commissione europea del 7 gennaio 2015 che ha approvato il parere positivo già espresso dal CHMP dell'EMA in merito alla domanda di variazione EMEA/H/C/001027/II/0021 per il cambio del regime di fornitura di ellaOne da "medicinale soggetto a prescrizione medica" a "medicinale non soggetto a prescrizione medica", con contestuale eliminazione della gravidanza in atto dalla lista delle controindicazioni all'uso del medicinale;

Visto il precedente parere, espresso nella seduta del 14 giugno 2011, con il quale il CSS aveva ritenuto:

- *«che il farmaco ellaOne possa essere utilizzato come contraccettivo di emergenza, fermo restando l'esclusione di una gravidanza in atto prima della somministrazione;*
- *nel caso di test di gravidanza positivo e nella eventuale volontà di interrompere la gravidanza si applica la legge 22 maggio 1978, n. 194 "Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza";*

Ritenuto di approfondire le tematiche sopra citate anche attraverso l'istituzione, nell'ambito del Comitato di Presidenza, di un Gruppo di lavoro - così composto: Siliquini prof.ssa Roberta (coordinatore), Porcu prof.ssa Eleonora, Cardinale prof. Adelfio Elio, Bellantone prof. Rocco, Dejana prof.ssa Elisabetta, Palamara prof.ssa Anna Teresa, Ianieri prof.ssa Adriana, Lenzi prof. Andrea, Romeo dr.ssa Giovanna (rappresentante dell'Ufficio legislativo) - che attraverso un ampio lavoro di approfondimento e di confronto ha fornito un contributo per la predisposizione e formulazione del presente parere;

Presa in esame la letteratura scientifica pertinente, ad oggi disponibile, e la documentazione tecnico-scientifica la cui valutazione si è resa necessaria ai fini dell'espressione del presente parere;



Vista la relazione, corredata della pertinente letteratura, predisposta dal relatore, prof.ssa Roberta Siliquini;

Tenuto conto delle considerazioni emerse nel corso della riunione dell'apposito Gruppo di lavoro;

Sentite le osservazioni e le valutazioni formulate dal Comitato di Presidenza, dai Componenti e dal rappresentante dell'Ufficio legislativo

RITIENE

di dover esprimere, relativamente ai quesiti sottoposti dall'Ufficio legislativo, rinumerati e riorganizzati ai fini di una migliore comprensione logica, quanto di seguito riportato.

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.

La contraccezione di emergenza viene utilizzata per prevenire una gravidanza indesiderata in seguito ad un rapporto sessuale non protetto (o in caso di fallimento di altro metodo contraccettivo), il quale potrebbe esitare in una gravidanza solo in un periodo molto limitato del ciclo ovarico, che va da 5 giorni prima a 1 giorno dopo l'ovulazione. La base teorica per un trattamento di contraccezione d'emergenza efficace starebbe proprio nel blocco dell'ovulazione durante questo periodo di 6 giorni.

Ad oggi, il farmaco a somministrazione orale più utilizzato è il Levonorgestrel (LNG). Questo farmaco, se somministrato almeno 2 giorni prima dall'aumento dell'ormone luteinizzante (LH), è in grado di inibire o cancellare l'impennata dell'LH grazie alla sua azione sul meccanismo a feedback dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, impedendo (inibendo o ritardando) in questo modo l'ovulazione nella donna. Se LNG viene somministrato quando il livello di LH è già iniziato ad aumentare, non è più in grado di prevenire l'ovulazione.

L'UPA, anche noto come VA/CDB-2914, è stato autorizzato nell'Unione Europea dal 2009, sotto il nome di "ellaOne"; nell'agosto 2010, è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA), sotto il nome commerciale "ella". È disponibile in compresse da 30 mg.

L'UPA agisce come modulatore del recettore del progesterone e, se utilizzato entro 120 ore da un rapporto sessuale non protetto (quindi con una finestra di tempo significativamente più lunga di quella vista per il LNG), è un efficace contraccettivo d'emergenza.

Nella donna, l'intervallo di tempo dall'inizio della salita dell'LH al suo picco massimo è di circa 30-36 ore. Sembra che l'UPA debba essere somministrata durante questa finestra di tempo per avere la massima efficacia di blocco dell'ovulazione. Quando l'LH raggiunge il suo picco, l'effetto dell'UPA nel blocco dell'ovulazione diminuisce drasticamente con un crollo dell'effetto antiovulatorio dal I al V giorno fertile.

Appare aleatorio, tuttavia, ritenere di poter stabilire se la donna, nel momento in cui richiede il farmaco, si trovi nel primo dei giorni fertili oppure in uno dei successivi, più prossima all'ovulazione.

Nello studio di Brache del 2010 si evidenzia come, una volta raggiunto il picco di LH, non vi sia alcun effetto di UPA, che si comporta esattamente come il placebo.

Gemzell-Danielsson (2013) riferiscono che UPA 30 mg micronizzato non altera significativamente l'endometrio al contrario di 50 mg UPA non micronizzato per il quale si individua un significativo ritardo nella maturazione endometriale; in altra parte del



paper, tuttavia, viene sottolineata l'equivalenza, come effetto biologico, tra UPA 50 non micronizzata e UPA 30 micronizzata così come evidenziato anche nello studio di Glasier del 2010.

Altri studi hanno anche rilevato un cambiamento a livello endometriale.

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.

Ritiene quindi, secondo i meccanismi d'azione del farmaco e la letteratura ancora controversa, di non poter escludere un'azione antinidatoria.

Quesito n. 2. Quali siano i dati disponibili circa la sicurezza e gli effetti collaterali possibili per ellaOne, nei casi in cui il medicinale sia assunto in dosi elevate e/o con una frequenza superiore a quella indicata; se esistano studi di follow up su donne che abbiano assunto tale prodotto, e, nel caso, con quali risultati; se siano disponibili studi del tipo sopra esposto specificatamente su minori, e, nel caso, con quali risultati.

I recenti studi di fase IV, non ancora disponibili *on-line* ma considerati dall'EMA come elemento a favore della variazione delle modalità prescrittive, non sembrano deporre per un significativo rischio di effetti collaterali anche su dosi ripetute nell'arco di alcune settimane. Tale rischio non sembra variare in modo dipendente dall'età.

E' altrettanto vero, tuttavia, che l'uso di ellaOne è controindicato in presenza di severi stati patologici del rene e del fegato in quanto metabolizzato da questi due organi. Inoltre, a causa un leggero effetto antagonista del recettore dei glucocorticoidi, è controindicato negli stati d'asma severi e in quelle donne con rari disordini del metabolismo del galattosio, contenendo lattosio monoidrato.

Se UPA venisse utilizzato durante l'allattamento, il latte materno dovrebbe essere scartato per 36 ore perché, avendo una componente lipofila, potrebbe essere secreto nel latte.

E' quindi più che verosimile che, in tali soggetti a rischio (donne in allattamento, asmatiche severe, galattosemiche e con insufficienza epatica e renale), dosi ripetute in un relativamente breve lasso di tempo, possano comportare un aggravamento delle condizioni sopra esposte.

Non a caso anche l'EMA ha concordato per una **risk mitigation strategy** per quanto riguarda:

- Utilizzo come contraccezione regolare
- Utilizzo più di cinque giorni dopo un rapporto sessuale non protetto
- Assunzione durante la gravidanza
- Allattamento al seno nella settimana successiva all'assunzione di ellaOne
- Utilizzo in donne affette da asma severa in trattamento con glucocorticoidi orali
- Utilizzo in donne con insufficienza epatica grave
- Utilizzo concomitante di Levonorgestrel come contraccettivo di emergenza per lo stesso rapporto sessuale non protetto
- Uso concomitante di contraccezione ormonale
- Uso con induttori del CYP3A4

Ritiene, quindi, che debbano essere prese tutte le precauzioni affinché risulti improbabile un'assunzione ripetuta nel breve termine del farmaco.



Quesito n. 3. Se sia possibile condizionare la dispensazione del farmaco in questione alla previa prescrizione medica almeno nei confronti delle minori.

E' più che opportuno segnalare come l'EMA, nella lunga e articolata disamina che ha portato alla variazione della tipologia di vendita del farmaco, ribadisca *ab initio* i criteri sottolineati nell'articolo 71 della Direttiva 2001/83/EC e successive Linee Guida 'A *Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use* (European Commission, Revision January 2006).

L'articolo 71 della Direttiva 2001/83/EC e la linea guida sopra citata stabiliscono che:

"I medicinali sono soggetti a prescrizione medica in uno dei casi seguenti:

- *possono presentare un pericolo, direttamente o indirettamente, anche in condizioni normali di utilizzazione, se sono usati senza controllo medico,*
- *sono utilizzati spesso, e in larghissima misura, in condizioni anormali di utilizzazione e ciò rischia di mettere in pericolo direttamente o indirettamente la salute,*
- *contengono sostanze o preparazioni a base di tali sostanze, di cui è indispensabile approfondire l'attività e/o gli effetti collaterali negativi,*
- *salvo eccezioni, sono prescritti da un medico per essere somministrati per via parenterale."*

Posto che l'EMA ha preso una posizione assolutamente condivisibile sulla base dei dati scientifici a disposizione, è pur vero che il criterio numero 2 dell'articolo 71 della Direttiva 2001/83/EC *"I medicinali sono soggetti a prescrizione medica quando sono utilizzati spesso, e in larghissima misura, in condizioni anormali di utilizzazione e ciò rischia di mettere in pericolo direttamente o indirettamente la salute"* pone i diversi Paesi membri di fronte al dovere di una valutazione specifica relativamente alle probabilità di utilizzo scorretto che possano condurre direttamente od indirettamente ad un pericolo per la salute anche in rapporto alle caratteristiche del proprio Servizio sanitario nazionale.

In estrema sintesi l'EMA, volutamente, lascia ampio spazio decisionale sulla base della differente struttura sociale, culturale e sanitaria dei diversi Paesi membri.

Posto che ellaOne si pone sul mercato come contraccezione di emergenza, è necessaria un'attenta riflessione relativamente all'utilizzo, nel nostro Paese, delle altre misure contraccettive.

In Italia la cultura della contraccezione (sia con mezzi meccanici, sia con metodi ormonali) è ancora lungi dall'essere diffusa. Secondo un'indagine SIGO (Società Italiana Ginecologia Ostetricia) effettuata nel 2013, il divario tra l'Italia e gli altri Paesi europei si coglie in modo particolare rispetto all'uso della contraccezione ormonale: solo il 16,2% delle donne italiane usa contraccettivi ormonali mentre in Europa la contraccezione ormonale è usata regolarmente da più del 40% delle donne. Anche il consumo dei profilattici in Italia risulta contenuto, con un costante calo dal 1999 al 2010. Secondo un'indagine effettuata nel 2011 da GfK EURISKO il 59% delle donne in età fertile (15-49 anni) non utilizza alcun metodo contraccettivo: il 15% non ne ha mai fatto uso e il 44% ha smesso di utilizzarlo. Inoltre, in Italia, una gravidanza su cinque non è desiderata e il 42% delle donne rimaste incinte, senza averlo scelto, non stava utilizzando alcun contraccettivo.

Un'indagine dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in occasione della campagna di prevenzione rivolta alle ragazze *"Mi fido di te - Mi amo e mi proteggo"*, sottolinea come il coito interrotto venga utilizzato come metodo contraccettivo dal 31,6% degli italiani, superando il numero di persone che invece utilizza il preservativo (28%). A testimoniare un limitato uso dei condom si possono valutare anche le statistiche sulle vendite, che hanno registrato negli ultimi due anni una crescita solo del 2%, contro un notevole



incremento dell'uso della "pillola del giorno dopo" e l'aumento dei contagi di malattie veneree e sessualmente trasmissibili.

I dati italiani concernenti le Malattie Sessualmente Trasmesse, evidenziano l'aumento dei casi di infezione da clamidia, di condilomi ano-genitali, e di linfogranuloma venereo, nonché un'inconsapevolezza, tra i soggetti con infezioni sessualmente trasmesse (Ist), del proprio sierostato HIV.

In Italia, i casi di infezioni da clamidia hanno mostrato una costante riduzione fino al 2002 e un successivo aumento di due volte e mezzo tra il 2002 e il 2012. In particolare, le diagnosi di infezione da Clamidia hanno mostrato una maggiore proporzione nelle donne di età compresa tra i 15 e i 24 anni (8,4% vs 4,7% nelle donne di età superiore a 24 anni). Dati dell'ISS indicano che i condilomi ano-genitali sono stati la Ist più frequente nell'intero periodo considerato (37.491 casi, 38,7% del totale) e che dal 2004 hanno mostrato un progressivo incremento raggiungendo il picco massimo nel 2012. In particolare, le diagnosi di condilomi ano-genitali hanno mostrato una maggiore proporzione nei soggetti di età compresa tra i 15 e i 24 anni rispetto a quelli di età superiore (42,7% vs 37,8%), sia nelle donne che negli uomini.

Questi dati non possono essere misconosciuti e non considerati dal punto di vista della Sanità Pubblica laddove si voglia comunque favorire una sessualità e una conseguente possibile maternità consapevole. E' più che dimostrato come nel nostro Paese si sia ancora lontani da un utilizzo appropriato dei numerosi mezzi preventivi a disposizione. Una vendita da banco del farmaco in questione rischierebbe di diminuire ancora, a livelli di guardia, l'utilizzo sia di presidi anticoncezionali ormonali che di presidi anticoncezionali meccanici che svolgono un ruolo fondamentale nella prevenzione delle malattie infettive sessualmente trasmesse.

In aggiunta alle precedenti considerazioni si deve sottolineare come la ragione principale per cui l'EMA, dopo attenta valutazione dei dati a disposizione, dopo aver rilevato l'efficacia del farmaco nel prevenire la gravidanza, suggerisce la vendita senza prescrizione è: *'rimuovere il bisogno di ottenere la prescrizione dal medico dovrebbe velocizzare l'accesso delle donne a tale medicinale e quindi aumentarne l'efficacia'*.

Tale veritiera considerazione, tuttavia, non si può applicare al nostro Paese e nel nostro contesto laddove la disponibilità di un consulto medico è garantita gratuitamente e continuativamente.

Ritiene quindi, alla luce dei dati relativi:

- alla possibilità di gravi effetti collaterali su donne a rischio in caso di assunzioni ripetute o multiple in assenza di controllo medico;
- alla cultura non ancora diffusa nel nostro Paese relativa alla protezione dei rapporti sessuali in termini di rischio infettivo e di gravidanze indesiderate;
- alla disponibilità continuativa, nel nostro ordinamento, di personale medico in grado di attuare una prescrizione;

che il farmaco ellaOne debba essere venduto in regime di prescrizione medica indipendentemente dall'età della richiedente.

Inoltre, al riguardo, **auspica** che il Ministero della salute evidenzi alle Regioni la forte necessità di corsie preferenziali territoriali (consultori con orari adeguati), nonché di maggiore informazione ed accoglienza, anche eventualmente avvalendosi di organizzazioni di volontariato, al fine di consentire un'attenzione particolare alla problematica, che usualmente non può essere fornita nei pronto soccorso.

Infine, **sottolinea** l'utilità di segnalare ai medici di medicina generale la necessità di una maggior attenzione alle problematiche relative alla gravidanza consapevole anche



indirizzando le proprie assistite, con particolare riferimento alle più giovani, verso i consultori territoriali.

Quesito n. 4. *Considerata la divergent opinion in seno al CHMP dell'EMA, sottoscritta anche dal nostro Paese, secondo la quale non vi sono, attualmente, evidenze scientifiche sufficienti a comprovare la neutralità del farmaco sul regolare sviluppo del feto, si chiede se vada, o meno, mantenuto il test di gravidanza prima dell'assunzione di ellaOne, come indicato dal sopra citato parere del CSS.*

La citata divergent opinion sottolinea la carenza di dati relativamente alla fetotossicità e teratogenicità sugli umani.

Tale rilievo era stato anche a fondamento del parere espresso dal CSS nell'anno 2011.

L'EMA, ha però ritenuto, sulla base dei nuovi studi di fase IV presentati, che il rischio di fetotossicità e teratogenicità sia estremamente basso anche alla luce della difficoltà di reperire dati con studi clinici in questo senso.

E' quindi utile riferirsi alle sperimentazioni su animali: dati derivanti da studi su ratti e conigli dimostrano un aumento delle morti perinatali della progenie delle femmine esposte a UPA. Nei cuccioli sopravvissuti, però, non si è evidenziato un aumento delle malformazioni fetali.

Alla luce della carenza di dati pare quindi necessario, prudenzialmente, escludere una potenziale gravidanza in atto.

E' peraltro rilevante il fatto che l'attuale disposizione, che prevede un test di gravidanza ematico prima della possibile prescrizione, rischi di ritardare di molto la prescrizione stessa rendendo l'utilizzo del farmaco inefficace e, di conseguenza, aumentando la probabilità di conseguente interruzione volontaria di gravidanza.

Si ritiene che, laddove il farmaco sia soggetto a prescrizione medica, il medico stesso debba, escludere una gravidanza o, in caso contrario, prescrivere il test.

Ritiene quindi, alla luce dei dati relativi:

- agli effetti del farmaco su una gravidanza in atto non ancora sufficientemente chiariti dalla ricerca;
- alla efficacia del farmaco limitata nei primissimi giorni dopo il rapporto sessuale a rischio;
- al parere precedentemente espresso dal CSS relativo alla necessità di prescrizione medica del farmaco;

che il medico, nel caso esista la possibilità di una gravidanza già in atto al momento della prescrizione debba escludere la stessa mediante la esecuzione di un test di gravidanza.

IL DIRETTORE GENERALE DGOCTS
Dott.ssa Gaetana Ferri

IL PRESIDENTE DEL C.S.S.
Prof.ssa Roberta Siliquini



Allegato 3: bibliografia

1. Product Information: ELLA(R) oral tablets, ulipristal acetate oral tablets. Watson Pharma, Inc, Morristown, NJ, 2010.
2. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al: Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N Engl J Med 2012; 366(5):409-420.
PubMed Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>
PubMed Article: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>
3. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al: Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med 2012; 366(5):421-432.
PubMed Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>
PubMed Article: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>
4. Fine P, Mathe H, Ginde S, et al: Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. Obstet Gynecol 2010; 115(2 Pt 1):257-263.
PubMed Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>
PubMed Article: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>
5. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al: Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet 2010; 375(9714):555-562.
PubMed Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>
PubMed Article: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>
6. Product Information: ELLA oral tablets, ulipristal acetate oral tablets. Afaxys, Inc. (per FDA), Charleston, SC, 2015.
7. Product Information: COLCRYS(R) oral tablets, colchicine oral tablets. AR Scientific, Inc. (per FDA), Philadelphia, PA, 2011.
8. Product Information: VIEKIRA PAK oral tablets, ombitasvir paritaprevir ritonavir oral tablets and dasabuvir oral tablets. AbbVie Inc. (per manufacturer), North Chicago, IL, 2014.
9. Product Information: ELLA(R) oral tablets, ulipristal acetate oral tablets. Afaxys, Inc. (per FDA), Charleston, SC, 2014.
10. Product Information: PRADAXA(R) oral capsules, dabigatran etexilate mesylate oral capsules. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. (per FDA), Ridgefield, CT, 2012.
11. Product Information: ELLA(R) oral tablets, ulipristal acetate oral tablets. Watson Pharma, Inc. (per FDA), Parsippany, NJ, 2012.
12. Product Information: TASIGNA(R) oral capsules, nilotinib oral capsules. Novartis Pharmaceuticals Corporation (per FDA), East Hanover, NJ, 2014.



13. Product Information: digoxin oral solution, digoxin oral solution. Roxane Laboratories, Inc. (per FDA), Columbus, OH, 2011.
14. Product Information: TYBOST(R) oral tablets, cobicistat oral tablets. Gilead Sciences, Inc. (per manufacturer), Foster City, CA, 2014.
15. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atlanta, GA. 2014. Available from URL: <http://www.cdc.go...> . As accessed 2015-05-26.
16. Power LA & Polovich M: Safe Handling of Hazardous Drugs: Reviewing Standards for Worker Protection. Pharmacy Practice News 2011; E Pub:1-.
17. U.S. Pharmacopeal Convention (USP): BRIEFING: 800 Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings, PF 40(3). U.S. Pharmacopeal Convention (USP). Rockville, MD. 2013. Available from URL: <http://www.usp.or...> . As accessed 2015-06-16.
18. None Listed : What Pharmacists Need to Know Ahead of USP <800>. Pharmacy Times 2014; E Pub:1-.