

## Letter to the Editor

### **Ulipristal Acetate e danni epatici: mentre Esmya è ritirato, EllaOne è permesso in assunzioni ripetute che possono superare le dosi tossiche di UPA assunte con Esmya.**

Ulipristal Acetato (UPA), un Modulatore Selettivo del Recettore del Progesterone (SPRM) con effetto antagonista, è il principio attivo di due farmaci: Esmya e ellaOne. Mentre Esmya, usato per trattare i fibromi, è stato ritirato a causa di danni epatici gravi, il contraccettivo di emergenza EllaOne viene autorizzato anche in assunzioni ripetute che possono eventualmente superare le dosi tossiche di UPA assunte con Esmya.

**ESMYA** – Contiene UPA micronizzato, compresse da 5mg in blisters di 28. A seguito di autorizzazione dell'EMA (European Medicines Agency) nel 2012, veniva assunto giornalmente per tre-sei mesi per trattare i fibromi uterini. Era necessaria la somministrazione medica e il trattamento era supervisionato da medici esperti. Riduceva la crescita dei fibromi indotta dal progesterone.

A causa della comparsa di lesioni epatiche gravi in 8 pazienti trattate con Esmya, il PRAC dell'EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ha iniziato una valutazione (EMA/791062/2017)<sup>[1]</sup> che ha riscontrato che UPA poteva avere un ruolo nelle lesioni. EMA ha raccomandato misure per minimizzare il rischio (EMA/355940/2018)<sup>[2]</sup>: controindicazione al farmaco in caso di problemi epatici; informazione alla paziente; controllo dei parametri epatici prima, durante e dopo il trattamento; cicli di trattamento solo per le pazienti non operabili.

Il 4 Settembre 2020, un'ulteriore revisione di casi condotta dal PRAC dell'EMA ha confermato che UPA 5mg può causare danno epatico, inclusa la necessità di trapianto epatico. Dato che *non era possibile identificare quali pazienti fossero più a rischio o misure che potessero ridurre il rischio*, il PRAC ha concluso che i rischi superano i benefici e che Esmya non dovrebbe essere commercializzato nella UE (EMA/455818/2020)<sup>[3]</sup>.

La stretta sorveglianza post-marketing ha reso possibile correlare la somministrazione di Esmya agli effetti collaterali. Il tempo intercorso fra l'inizio dell'assunzione di Esmya e la comparsa di insufficienza epatica variava da pochi giorni a sei mesi<sup>[4]</sup>.

**ELLAONE** – Contiene UPA micronizzato, compresse monodose da 30mg. Il suo uso è autorizzato per la contraccezione di emergenza.

Entrambi i Rapporti Ufficiali sul rischio legato a Esmya, pubblicati dal PRAC dell'EMA nel 2018 e nel 2020<sup>[2,3]</sup>, specificano che con ellaOne *non ci sono preoccupazioni di danno epatico*.

Quando nel 2009 i Membri del CHMP dell'EMA (Committee Human Medicinal Products) raccomandarono che ellaOne entrasse in commercio, essi riconobbero che UPA si accumula nei tessuti, con un alto rapporto di concentrazione tessuto/plasma (EMA/261787/2009, page 13)<sup>[5]</sup>. Essi riconobbero che somministrazioni ripetute di UPA (anche previste a scadenza mensile) portano a un accumulo progressivo nel fegato, che può portare a *epato-tossicità*. Di conseguenza, il CHMP dell'EMA ne autorizzò l'utilizzo in singola dose e mise in guardia contro l'assunzione ripetuta di ellaOne.

Nel 2015, tuttavia, lo scenario è cambiato: il CHMP dell'EMA ha rimosso l'avvertimento contro l'assunzione ripetuta e ha reso la somministrazione di ellaOne *"non soggetta a prescrizione medica"* (EMA/73099/2015)<sup>[6]</sup>. Da allora l'auto-somministrazione ripetuta di ellaOne anche nello stesso ciclo viene autorizzata e suggerita come *sicura*, senza alcuna supervisione medica.

A oggi non è stato riportato alcun caso di epato-tossicità dovuto alla somministrazione di una dose singola di ellaOne; tuttavia, la paziente 2 nella casistica di Meunier<sup>[4]</sup> ha evidenziato una severa compromissione epatica già dopo una breve assunzione di Esmya (UPA 5mg): da 3 giorni (15mg, la metà di ellaOne) a 26 giorni. Le donne trattate con Esmya erano strettamente controllate, mentre quelle che assumono ellaOne rimangono ignote: eventuali eventi avversi potrebbero con estrema difficoltà venire attribuiti a un'auto-somministrazione non documentabile.

In realtà, la tossicità epatica sembra essere dovuta all'accumulo di UPA, mentre i livelli circolanti sia di UPA che dei suoi metaboliti<sup>[7]</sup> non incidono sulla sicurezza. La DILI che minaccia la vita (Drug Induced Liver Injury), compresa l'epatite autoimmune, associata all'assunzione di UPA nella sorveglianza post-marketing può essere parzialmente spiegata dalle caratteristiche di UPA, sia fisicochimiche (elevata lipofilia), sia farmacocinetiche (metabolismo epatico, emivita lunga, inibizione dei trasportatori epatici, formazione di metaboliti reattivi)<sup>[8]</sup>.

La più impegnativa forma di DILI è la cosiddetta idiosincrasica: è imprevedibile, normalmente indipendente dalla dose ed è caratterizzata da un tempo di insorgenza variabile. La DILI rappresenta un problema pubblico importante: essa non solo rafforza l'importanza della fase post-marketing, quando si rende talvolta necessario il ritiro urgente di un farmaco per una rara impreveduta tossicità epatica, ma anche evidenzia l'imperfetta predittività dei modelli pre-clinici e la mancanza di biomarcatori validati, al di là dei tradizionali e non specifici tests di funzionalità epatica<sup>[9]</sup>.

La rimozione dell'avvertenza contro l'utilizzo ripetuto è stata richiesta e ottenuta da HRA-Pharma, sulla base dello Studio HRA2914-554 (Report, pagg. 6-9)<sup>[6]</sup> che ha esaminato gli effetti della somministrazione *ripetuta* di ellaOne sull'ovulazione, sul ciclo mestruale e sulla sicurezza. EllaOne è stata somministrata settimanalmente (Q7D, dodici donne) oppure ogni 5 giorni (Q5D, undici donne) per 8 settimane consecutive a partire dal primo giorno del ciclo mestruale. Nessun problema di sicurezza è emerso per *quelle* 23 donne, suggerendo che, *dovesse ellaOne essere usata più di una volta nello stesso ciclo, il profilo di sicurezza è simile a quello di una singola somministrazione*<sup>[6]</sup>. L'auto-somministrazione ripetuta di EllaOne nello stesso ciclo è stata autorizzata come *sicura*<sup>[6]</sup>.

Tralasciando il fatto che quasi tutte le donne hanno ovulato normalmente durante la somministrazione ripetuta di ellaOne, presentato ufficialmente come farmaco anti-ovulatorio<sup>[10]</sup>, il dosaggio totale di UPA per le donne è stato di 270mg nel gruppo Q7D e di 360mg nel Q5D. Questi quantitativi vengono presentati come *sicuri*, ma sono uguali o addirittura superiori al dosaggio di Esmya assunto nelle stesse 8 settimane, UPA 280mg: il dosaggio di UPA che ha portato due pazienti al trapianto di fegato<sup>[4]</sup>; inoltre, il bolo singolo di UPA al fegato è sei volte maggiore con ellaOne rispetto a Esmya.

Il peso della DILI è probabilmente sottostimato: gli studi clinici spesso non sono sufficientemente potenti da identificare rari eventi idiosincrasici e la maggior parte dei dati viene dagli studi retrospettivi post-marketing. La DILI si verifica solo in una piccola parte dei soggetti esposti<sup>[9]</sup>: con UPA la percentuale è stata di 1/10.000: 8 su 80.0000 pazienti trattate con Esmya, ma ellaOne è assunta da milioni di donne ogni anno e l'auto-somministrazione ripetuta non può essere quantificata. EllaOne non è soggetta a prescrizione medica, quindi non vi sono dati per una valutazione post-marketing.

L'epato-tossicità dovuta a Esmya non era ancora stata riportata nel 2015, quando il CHPM dell'EMA ha rimosso l'avvertenza contro l'assunzione ripetuta di ellaOne, ma oggi è difficile affermare che l'assunzione di ellaOne sia sempre sicura. Il PRAC dell'EMA ha riconosciuto definitivamente che UPA ha una responsabilità diretta nel determinare il danno epatico<sup>[2,3]</sup>. Inoltre, è di pubblico dominio il fatto che ellaOne può essere presa ripetutamente da milioni di donne ogni volta che si ripete un rapporto sessuale non protetto, in qualunque periodo del ciclo (foglietto illustrativo di ellaOne). Alla luce di quanto sopra, è facile arguire che l'auto-somministrazione ripetuta può portare a un'assunzione totale di UPA anche superiore alle quantità di UPA responsabili delle drammatiche DILI ufficialmente<sup>[2,3]</sup> attribuite a Esmya. Parimenti, è facile arguire che nulla può scoraggiare o anche solo limitare l'assunzione ripetuta di ellaOne: non solo le donne non sono informate del rischio, ma, addirittura, esse sono rassicurate che anche assunzioni ripetute e ravvicinate sono sicure come l'assunzione di una singola compressa<sup>[6]</sup>.

L'impatto metabolico complessivo di Ulipristal e/o i suoi effetti collaterali sono ancora sconosciuti. L'assunzione frequente di ellaOne per emergenze contraccettive che si ripetano è autorizzata come comportamento corretto e sicuro, ma probabilmente presenta un pericolo, in assenza di supervisione medica, a causa dell'accumulo progressivo di UPA nel fegato.

## CONCLUSIONI

L'assunzione ripetuta di ellaOne, UPA micronizzato 30mg, può essere probabilmente associata a tossicità epatica in donne che non ne sono consapevoli. Tuttavia, sono necessarie indagini ulteriori per capire i meccanismi farmacologici sottostanti, per definire le soglie di tossicità di UPA e per assicurare alle donne la migliore protezione.

L'informazione alle donne e alla Comunità Medica appare doverosa per preservare la salute delle donne.

## REFERENZE

1. EMA/791062/2017 - [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/esmya-article-20-procedure-review-started\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/esmya-article-20-procedure-review-started_en.pdf)
2. EMA/355940/2018 - [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/esmya-article-20-procedure-esmya-new-measures-minimise-risk-rare-serious-liver-injury\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/esmya-article-20-procedure-esmya-new-measures-minimise-risk-rare-serious-liver-injury_en.pdf)
3. EMA/455818/2020 - [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-prac-recommends-revoking-marketing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-prac-recommends-revoking-marketing_en.pdf)
4. Meunier L, Meszaros M, Pageaux GP, Delay JM, Herrero A, Pinzani V, et al. Case Report. Acute liver failure requiring transplantation caused by ulipristal acetate. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; 44: e45-e49. doi: 10.1016/j.clinre.2020.02.008. Epub 2020 Mar 4.
5. EMEA/261787/2009 - [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ellaone-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ellaone-epar-public-assessment-report_en.pdf)
6. EMA/73099/2015 - [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ellaone-h-c-1027-ii-0021-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ellaone-h-c-1027-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
7. Pohl O, Osterloh I, Gotteland JP. Ulipristal acetate – safety and pharmacokinetics following multiple doses of 10–50 mg per day. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2013;38,314–320.
8. Gatti M, Poluzzi E, De Ponti F, Raschi E. Liver Injury with Ulipristal Acetate: Exploring the Underlying Pharmacological Basis. *Drug Saf* 2020 Aug 3; doi: 10.1007/s40264-020-00975-8. Online ahead of print.
9. Raschi E, De Ponti F. Strategies for Early Prediction and Timely Recognition of Drug-Induced Liver Injury: The Case of Cyclin- Dependent Kinase 4/6 Inhibitors. *Front. Pharmacol.* 2019;10:1235. doi: 10.3389/fphar.2019.01235.
10. Mozzanega B, Nardelli GB. UPA and LNG in Emergency Contraception: the information by EMA and the Scientific Evidences indicate a prevalent anti-implantation effect. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2019; 24(1): 4-10. doi: 10.1080/13625187.2018.1555662. Epub 2019 Jan 18.