



# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

Contraccezione 2.0: YCT-529.  
Accettazione popolare e prospettive future della  
contraccezione orale maschile.

RELATORE: Chiar.mo Prof. Nicola Gaddi

LAUREANDA: Giulia Colbertaldo

---

ANNO ACCADEMICO 2024/ 2025

## **Abstract**

La necessità di una maggiore condivisione delle responsabilità contraccettive ha portato la ricerca farmaceutica allo sviluppo di metodi di contraccezione alternativi, come la pillola anticoncezionale maschile.

Questa tesi propone di valutare la potenziale accettazione di tale farmaco all'interno della popolazione, analizzandone la propensione all'utilizzo all'interno di un campione target tramite un lavoro di ricerca.

A tal fine è stata condotta un'analisi quali-quantitativa dei risultati ottenuti, i quali, in una fase successiva, sono stati messi a confronto con la visione di un esperto in andrologia.

La ricerca finale fornisce riflessioni etico-culturali per l'eventuale introduzione sul mercato della pillola anticoncezionale maschile.

# Indice

Introduzione.....	5
1. L'apparato riproduttore maschile: anatomia, fisiologia ed endocrinologia.....	8
1.1 Anatomia dell'apparato riproduttore maschile.....	8
1.1.1 Pene.....	8
1.1.2 Scroto.....	9
1.1.3 Testicoli.....	10
1.1.4 Epididimo.....	12
1.1.5 Dotto deferente.....	13
1.1.6 Funicolo spermatico.....	14
1.1.7 Paradidimo.....	14
1.1.8 Dotti eiaculatori.....	14
1.1.9 Uretra.....	15
1.1.10 Vescichette seminali.....	15
1.1.11 Prostata.....	16
1.1.12 Ghiandole bulbouretrali.....	16
1.2 Fisiologia dell'apparato riproduttore maschile.....	17
1.2.1 Spermatogenesi: processo e regolazione ormonale.....	17
1.2.2 La risposta sessuale maschile.....	20
1.2.3 Fisiologia dell'erezione.....	24
1.2.4 Fisiologia dell'orgasmo.....	28
1.2.5 Fisiologia dell'eiaculazione.....	29
1.3 Endocrinologia della riproduzione maschile.....	31
1.3.1 Il testosterone: funzioni e meccanismo d'azione.....	31
1.3.2 Controllo ormonale della funzione sessuale maschile.....	34
1.3.3 Estrogeni.....	36
2. La contraccezione: storia, metodi contraccettivi attuali e prospettive future	38
2.1 Le origini della contraccezione.....	38
2.2 Storia della contraccezione orale.....	40
2.2.1 Evoluzione della pillola anticoncezionale.....	42
2.2.2 Panoramica sui metodi contraccettivi femminili attuali.....	43
2.3 Panoramica sui metodi contraccettivi maschili attuali.....	46

2.4	Il futuro della contraccezione maschile.....	49
2.4.1	Contracezione ormonale maschile.....	50
2.4.2	Contracezione non ormonale maschile.....	52
3.	La pillola anticoncezionale maschile.....	54
3.1	Contesto storico- scientifico della ricerca .....	54
3.1.1	Modelli socioculturali nella storia della contraccezione.....	56
3.2	YCT-529: la pillola anticoncezionale maschile non ormonale .....	60
3.2.1	L'acido retinoico e il recettore RAR $\alpha$ come bersaglio specifico per la contraccezione maschile.....	61
3.2.2	Sperimentazione iniziale con antagonisti <i>pan</i> -RAR .....	62
3.2.3	Sviluppo di antagonisti selettivi: YCT-529.....	63
3.3	YCT-529: il processo di sviluppo del farmaco .....	66
3.3.1	Fasi dello sviluppo di un farmaco .....	67
3.3.2	YCT-529: sperimentazione preclinica su topi.....	70
3.3.3	YCT-529: sperimentazione preclinica in primati non umani.....	71
3.3.4	YCT-529: sperimentazione clinica .....	73
4.	Opinione pubblica: un lavoro di ricerca sulla pillola anticoncezionale maschile e un approfondimento su YCT-529.....	80
4.1	Struttura del lavoro di ricerca.....	80
4.1.1	Sintesi dei risultati del lavoro a totale ricerca.....	135
4.2	Approfondimenti: incroci statistici.....	137
4.3	Sintesi dei risultati degli incroci statistici.....	166
4.3.1	Punti di forza e barriere principali della pillola anticoncezionale maschile.....	166
4.3.2	Implicazioni per la commercializzazione della pillola anticoncezionale maschile.....	167
4.4	Alberi CHAID .....	169
4.5	Il fattore critico per l'adozione: sicurezza e reversibilit�.....	174
4.6	Opinione medica.....	175
5.	Conclusioni .....	178
5.1	Accettazione femminile di nuovi metodi contraccettivi maschili.....	178
5.2	Riflessioni etico-culturali .....	181
5.3	Da ipotesi a realt�: l'accettazione del "pillolo" .....	183

5.4	Conclusioni.....	186
	Bibliografia .....	192
	Sitografia.....	195

## **Introduzione**

Fin dalla sua comparsa, la contraccezione rappresenta uno degli strumenti più rivoluzionari per l'autonomia individuale e per la pianificazione familiare, riflettendo, e influenzando allo stesso tempo, dinamiche sociali e culturali profonde.

Con l'introduzione della pillola anticoncezionale femminile, il carico delle responsabilità contraccettive è rimasto storicamente sbilanciato, gravando prevalentemente sulle donne.

Questo scenario ha accentuato la necessità di una più equa condivisione delle responsabilità all'interno della coppia e ha spinto la ricerca scientifica verso lo sviluppo di nuovi metodi contraccettivi maschili.

Nonostante i metodi attuali, quali il preservativo e la vasectomia, presentino limiti in termini di reversibilità o praticità, la scienza sta facendo passi significativi verso l'ideazione di alternative contraccettive orali.

In questo contesto, l'attenzione si è focalizzata su composti non- ormonali, tra cui spicca l'innovativo farmaco sperimentale YCT-529. Questo farmaco, in fase di sviluppo preclinico e di sperimentazione, promette di offrire una contraccezione efficace, reversibile e senza effetti collaterali, superando gli approcci ormonali tradizionali.

La presente tesi si inserisce in questo cruciale dibattito, esplorando il potenziale impatto medico-sociale e le prospettive future dell'introduzione della pillola anticoncezionale maschile. Il lavoro si prefigge, in primo luogo, di delineare l'anatomia, la fisiologia e la regolazione ormonale dell'apparato riproduttore maschile, ponendo le basi per la comprensione del meccanismo d'azione del farmaco. Successivamente, dopo una panoramica sui metodi contraccettivi attuali e la storia della contraccezione, la ricerca si concentra sulla potenziale

accettazione popolare della pillola anticoncezionale maschile attraverso un lavoro di ricerca condotto su un campione target.

I risultati ottenuti sono stati poi posti a confronto critico con la visione di un esperto in andrologia, mirando ad offrire riflessioni etiche e culturali essenziali per l'eventuale introduzione sul mercato della pillola anticoncezionale maschile.

In sintesi, questa tesi valuta la propensione della società ad accogliere la "contraccezione 2.0", offrendo una visione multidisciplinare sulle implicazioni etico-culturali della sua eventuale introduzione sul mercato globale.

Nonostante il rinnovato impegno per lo sviluppo di nuove opzioni contraccettive maschili che superino la dicotomia tra preservativo e vasectomia, il panorama di ricerca si presenta eterogeneo, includendo approcci che spaziano dai gel ormonali a somministrazione topica ai sistemi orali. In questo contesto, è la pillola anticoncezionale maschile a rappresentare il candidato ideale, non solo per la sua praticità di somministrazione, ma anche per la sua capacità di stabilire una vera parità nella pianificazione familiare, ricalcando il modello di successo e accettazione globale del contraccettivo orale femminile.

La somministrazione orale garantisce infatti la massima compliance da parte dell'utilizzatore, offrendo un metodo reversibile, discreto e facilmente integrabile nella routine quotidiana. Questa tesi ambisce a superare le limitazioni intrinseche dei metodi ormonali che, come evidenziato, sollevano preoccupazioni relative alla soppressione del testosterone e ai conseguenti effetti collaterali a carico della salute ossea e muscolare, concentrandosi sugli approcci non-ormonali.

In questo contesto d'innovazione, il composto YCT-529 si afferma come protagonista centrale. Questa molecola non è un semplice candidato tra i tanti, ma un potenziale breakthrough terapeutico. YCT-529 opera come un antagonista altamente selettivo del recettore  $\alpha$  dell'acido retinoico (RAR $\alpha$ ), bloccando in modo specifico la segnalazione essenziale per la spermatogenesi. La sua rilevanza risiede nel meccanismo d'azione: agendo localmente sulla

produzione spermatica e non sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, esso mantiene inalterati i livelli di testosterone sistemico, risolvendo di fatto il maggiore ostacolo posto dai precedenti candidati ormonali.

La scelta di focalizzarsi su YCT-529 è motivata dal suo avanzato stato di sviluppo preclinico e clinico che lo posiziona come il principale candidato non-ormonale e, secondo diverse proiezioni, come il primo anticoncezionale orale maschile a essere commercializzato entro il 2030. L'analisi approfondita di YCT-529 offre, dunque, la prospettiva unica di esaminare la frontiera più promettente della contraccezione, delineando il futuro immediato della responsabilità riproduttiva maschile e il suo impatto sociosanitario.

# **1. L'apparato riproduttore maschile: anatomia, fisiologia ed endocrinologia**

## **1.1 Anatomia dell'apparato riproduttore maschile**

### **1.1.1 Pene**

Il pene è l'organo genitale maschile esterno che si divide in tre porzioni: radice, corpo e glande.

La radice è la parte fissa e nascosta, localizzata nel perineo anteriore. È formata da tre masse di tessuto erettile:

1. le crura (due formazioni pari), che sono le parti iniziali dei corpi cavernosi e si fissano saldamente al perostio delle branche ischio-pubiche.
2. il bulbo del pene (una formazione impari), che è l'espansione prossimale del corpo spongioso e avvolge l'uretra bulbare. La radice è ricoperta da muscoli perineali, come l'ischio-cavernoso e il bulbo-spongioso.

Il corpo è la porzione mobile e più lunga del pene, formato dall'unione dei due corpi cavernosi e del corpo spongioso con l'uretra al suo interno, tutti avvolti in fasci di tessuto connettivo.

Gli strati che lo compongono, dall'esterno all'interno, sono:

- cute: sottile, elastica e molto mobile sui piani sottostanti;
- fascia superficiale (o Dartos): tessuto connettivo lasso che contiene il muscolo dartos e i vasi superficiali;
- fascia profonda (o di Buck): avvolge saldamente i corpi cavernosi e il corpo spongioso, contenendo i vasi e i nervi profondi;
- tonaca albuginea: guaina fibrosa molto resistente che circonda individualmente ogni corpo cavernoso e il corpo spongioso.

Il corpo del pene, in stato di flaccidità, pende verso il basso. In erezione, aumenta di dimensioni, diventa turgido e si solleva, modificando la sua posizione grazie all'inturgidimento dei corpi cavernosi per riempimento di sangue<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Netter FH. *Netter. Atlante di anatomia umana*. 6ª ed. Milano: Edra Masson; 2014.

I due corpi cavernosi non sono completamente separati: lungo la linea mediana sono divisi da un setto fibroso che è in continuità con la tonaca albuginea. Questo setto è completo e spesso alla base (prossimalmente), ma diventa incompleto verso la punta, permettendo la comunicazione e lo scambio di sangue tra i due corpi.

Lungo la superficie inferiore dei corpi cavernosi si trova un solco ampio occupato dal corpo spongioso, che contiene l'uretra. Superiormente si trova un solco più stretto che ospita il fascio neurovascolare dorsale. Distalmente, i corpi cavernosi si assottigliano e terminano nel glande.

Il corpo spongioso contiene meno tessuto erettile rispetto ai corpi cavernosi ed è avvolto da una tonaca albuginea più sottile. L'uretra lo attraversa per tutta la sua lunghezza e termina all'estremità del glande con il meato uretrale, l'orifizio per l'espulsione di urina e sperma.

Il glande è la punta del pene che rappresenta un'espansione terminale del corpo spongioso. È una zona estremamente sensibile e in genere è parzialmente coperto dal prepuzio, una piega di cute. Alla base del glande, dove incontra il corpo del pene, si forma il solco balano- prepuziale. In questa sede si trovano numerose ghiandole prepuziali che secernono una sostanza sebacea chiamata smegma, la quale presenta funzioni protettive e lubrificanti.

### **1.1.2 Scroto**

Lo scroto è una sacca esterna costituita da diversi strati di tessuto, tra cui la cute, il muscolo dartos e diverse fasce: la fascia spermatica esterna, la fascia cremasterica e la fascia spermatica interna.

La cute scrotale è sottile, provvista di peli e, a differenza di altre aree, è priva di tessuto adiposo, ma ricca di ghiandole sebacee e sudoripare.

Grazie ad una ricca innervazione, risulta essere molto sensibile, rispondendo agli stimoli tattili e alle variazioni di temperatura<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Netter FH. *Netter. Atlante di anatomia umana*. 6ª ed. Milano: Edra Masson; 2014.

Il suo aspetto è variabile: può essere liscia o, in caso di contrazione del muscolo dartos sottostante, corrugata.

Una linea sottile, chiamata rafe, percorre la linea mediana dello scroto, partendo dal meato uretrale sulla parte ventrale del pene e proseguendo fino all'ano: questa linea segna il punto di fusione dei tubercoli genitali embrionali.

In profondità, lo scroto è diviso in due compartimenti da un setto, il quale è formato dalla fusione dei tre strati profondi della parete scrotale, esclusa la cute. I testicoli sono sospesi all'interno di questi compartimenti grazie al funicolo spermatico.

Lo strato dartos, composto da muscolatura liscia, è in continuità con le fasce del perineo. Gli strati successivi – la fascia spermatica esterna, il muscolo cremastere e la fascia spermatica interna – derivano, rispettivamente, dalle aponeurosi dei muscoli della parete addominale (obliquo esterno, obliquo interno e trasverso dell'addome) e sono in continuità con gli strati del funicolo spermatico. Il testicolo è ulteriormente ancorato alla parete scrotale dal gubernaculum, una banda fibrosa che lo fissa inferiormente.

### 1.1.3 Testicoli

I testicoli sono le gonadi maschili deputate alla spermatogenesi e alla produzione di ormoni. Presentano una forma ovoidale, con dimensioni medie di circa 3–5 centimetri e un peso variabile tra 12 e 20 grammi in età adulta.

Il testicolo è avvolto da una robusta capsula connettivale, la tonaca albuginea, la quale si addensa posteriormente per formare il mediastino testicolare. Dal mediastino, setti fibrosi si approfondano internamente, suddividendo il parenchima testicolare in lobuli.

Sulla superficie esterna, il testicolo è rivestito dalla tonaca vaginale, che presenta uno strato parietale e uno viscerale che ricopre la tonaca albuginea. Tra i due strati si trova un esiguo spazio contenente del liquido, essenziale per il movimento testicolare all'interno dello scroto. La tonaca vaginale si estende anche a rivestire parzialmente l'epididimo e il funicolo spermatico<sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup> Netter FH. *Netter. Atlante di anatomia umana*. 6ª ed. Milano: Edra Masson; 2014.

I testicoli sono solitamente orientati con l'asse maggiore obliquo: la porzione superiore è diretta in senso antero- laterale, mentre la porzione inferiore è postero-mediale. Il testicolo sinistro è sovente posizionato più caudalmente (in basso) rispetto al destro. Il posizionamento scrotale, esterno alla cavità addominale, è fondamentale per mantenere la temperatura testicolare di circa 3– 4°C inferiore a quella corporea.

Il lobulo testicolare contiene da 1 a 4 tubuli seminiferi contorti, sede della spermatogenesi, avvolti da uno strato di tessuto connettivo e di muscolatura liscia. L'epitelio seminifero, che riveste il lume dei tubuli, è un epitelio stratificato composto da due popolazioni cellulari principali:

- cellule di Sertoli: cellule di supporto con nuclei eucromatici irregolari, le quali svolgono un ruolo trofico e strutturale nella spermatogenesi. Quest'ultime secernono un fluido proteico essenziale per il trasporto degli spermatozoi attraverso i tubuli seminiferi e i dotti efferenti e regolano l'ambiente intra- testicolare tramite la produzione di inibina B e della proteina legante gli androgeni (ABP) in risposta alla stimolazione pituitaria (FSH). Le cellule di Sertoli adiacenti sono unite da giunzioni serrate, una specializzazione cellulare che forma la barriera emato- testicolare. Questa barriera funzionale suddivide l'epitelio seminifero in due compartimenti: il compartimento basale, esterno alla barriera, il quale ospita gli spermatogoni e gli spermatociti primari in fase iniziale di sviluppo e il compartimento adluminale, interno alla barriera, il quale contiene gli spermatociti maturi e gli spermatici, protetti dal sistema immunitario.
- cellule della linea germinale: cellule che danno origine agli spermatozoi, suddivise in spermatogoni, spermatociti e spermatici. Tra le cellule germinali si osservano anche dei corpi residui, derivanti dall'eccesso di citoplasma eliminato dagli spermatici maturi e fagocitati dalle cellule di Sertoli<sup>4</sup>.

---

<sup>4</sup> Netter FH. *Netter. Atlante di anatomia umana*. 6ª ed. Milano: Edra Masson; 2014.

Il tessuto interstiziale, ubicato negli spazi interposti ai tubuli seminiferi, costituisce il compartimento endocrino del testicolo e contiene diverse componenti cruciali per la funzione testicolare, tra cui:

- cellule mioidi peritubulari: cellule contrattili che circondano i tubuli seminiferi la cui attività ritmica supporta il trasporto meccanico degli spermatozoi non mobili dal tubulo verso la rete testis e il sistema dei dotti efferenti;
- vasi sanguigni e nervi;
- cellule di Leydig: elementi cellulari di forma poliedrica, caratterizzati istologicamente da nuclei multipli (tipicamente 1 a 3 nucleoli), un citoplasma abbondante, un esteso reticolo endoplasmatico liscio, vacuoli lipidici e inclusioni citoplasmatiche distintive, note come cristalloidi aghiformi di Reinke. La loro funzione primaria è la steroidogenesi: in risposta alla stimolazione ormonale delle gonadotropine pituitarie, le cellule di Leydig sintetizzano e rilasciano il testosterone, il principale ormone androgeno.

#### 1.1.4 Epididimo

L'epididimo è una struttura di circa 3- 4 metri, adagiata posteriormente e superiormente al testicolo e rivestita interamente dalla tonaca vaginale. È la prima via seminale, dove gli spermatozoi, provenienti dai dotti efferenti, completano la maturazione, acquisendo motilità e capacità fecondante, e vengono immagazzinati prima dell'eiaculazione. Morfologicamente, viene suddiviso in tre regioni distinte: la testa (*caput*), il corpo (*corpus*) e la coda (*cauda*).

La testa è costituita dal segmento prossimale dell'epididimo e da 8-12 dotti efferenti, ciascuno dei quali misura 15- 20 centimetri e che convergono per formare la testa dell'epididimo. Questi dotti si anastomizzano e si uniscono per formare un singolo dotto epididimario convoluto che si estende per tutta la lunghezza del corpo e della coda dell'epididimo<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> Netter FH. *Netter. Atlante di anatomia umana*. 6ª ed. Milano: Edra Masson; 2014.

La peristalsi propulsiva generata dalle cellule muscolari lisce contrattili che circondano il dotto epididimario spinge gli spermatozoi in direzione anterograda, ossia verso la coda.

L'epitelio di rivestimento interno del dotto epididimario è un epitelio pseudo-stratificato che contiene diverse popolazioni cellulari:

- cellule principali o cilindriche: sono le cellule più abbondanti, caratterizzate da nuclei localizzati basalmente e una superficie apicale dotata di lunghe stereociglia. Queste cellule sono essenziali per il riassorbimento del fluido testicolare, recuperando approssimativamente il 90% del volume. Inoltre, sono coinvolte nell'endocitosi di altri componenti del liquido seminale e nella secrezione di glicoproteine cruciali per la maturazione degli spermatozoi;
- cellule basali: situate nella porzione inferiore dell'epitelio, adiacenti alla membrana basale. Sono considerate le cellule precursori delle cellule principali;
- cellule apicali: meno numerose delle principali e delle basali, sono ricche di mitocondri e si riscontrano più frequentemente nella testa dell'epididimo;
- cellule chiare: anch'esse meno abbondanti, hanno una morfologia cilindrica e predominano nella coda dell'epididimo. Sono carenti di microvilli, ma abbondano di vescicole endocitotiche e vacuoli lipidici. Le loro funzioni specifiche non sono ancora pienamente comprese.

### **1.1.5 Dotto deferente**

Il dotto deferente è una struttura tubulare che origina dalla coda dell'epididimo, la cui funzione primaria è il trasporto degli spermatozoi dall'epididimo all'uretra<sup>6</sup>.

Dopo un decorso tortuoso iniziale, il dotto prosegue medialmente e parallelamente ai vasi del funicolo spermatico, attraversando l'anello inguinale profondo. Da questo punto discende nella pelvi, incrociando l'uretere, per

---

<sup>6</sup> Netter FH. *Netter. Atlante di anatomia umana*. 6<sup>a</sup> ed. Milano: Edra Masson; 2014.

raggiungere la base posteriore della prostata. In questa regione, il dotto deferente si dilata nella sua porzione terminale, formando l'ampolla del dotto deferente, prima di confluire nel dotto eiaculatore.

Il dotto deferente ha un lume stretto (300-500µm) ed è caratterizzato da una spessa tonaca muscolare composta da tre strati di fibre lisce.

L'irrorazione principale è assicurata dall'arteria deferenziale, un ramo che origina dall'arteria vescicale superiore o, talvolta, dall'arteria vescicale inferiore.

### **1.1.6 Funicolo spermatico**

Il funicolo spermatico è una struttura cordiforme che origina a livello dell'anello inguinale profondo e si estende, attraversando il canale inguinale, fino al polo superiore del testicolo nello scroto. Il funicolo contiene tutti i componenti vascolari, nervosi e duttali destinati al testicolo e all'epididimo, oltre agli strati fasciali derivati dalla parete addominale.

### **1.1.7 Paradidimo**

Il paradidimo, o organo di Giralde, è un gruppo vestigiale di piccoli tubuli, situato anteriormente al funicolo spermatico e superiormente alla testa dell'epididimo. Questi tubuli, rivestiti da epitelio cilindrico ciliato e privi di lume funzionale, rappresentano un residuo embriologico del mesonefro (o dotto di Wolff).

### **1.1.8 Dotti eiaculatori**

I dotti eiaculatori sono due brevi condotti, ciascuno dei quali è formato dalla confluenza dell'ampolla del dotto deferente e del dotto escretore della vescicola seminale, la quale si trova lateralmente<sup>7</sup>.

---

<sup>7</sup> Netter FH. *Netter. Atlante di anatomia umana*. 6ª ed. Milano: Edra Masson; 2014.

I dotti eiaculatori, con una lunghezza di circa 2 centimetri, decorrono obliquamente attraverso il tessuto prostatico e si aprono nel lume dell'uretra prostatica a livello del collicolo seminale- o verumontanum.

Le loro pareti sono costituite da uno strato fibroso esterno, un sottile strato di fibre muscolari lisce e una tonaca mucosa. Durante l'eiaculazione, la contrazione del tessuto muscolare liscio permette ai dotti eiaculatori di spingere gli spermatozoi verso l'uretra.

### **1.1.9 Uretra**

L'uretra maschile è un condotto muscolo-membranoso che funge da via terminale comune per il sistema urinario e l'apparato riproduttivo ed è deputato sia all'espulsione dell'urina sia al trasporto del liquido seminale.

Il dotto si estende dalla vescica fino all'apice del pene ed è suddivisa in tre regioni: la regione prostatica, la regione membranosa, la quale attraversa il diaframma urogenitale e la regione spongiosa, il tratto più lungo.

### **1.1.10 Vescichette seminali**

Le vescichette seminali sono una coppia di ghiandole sacciformi tubulari situate bilateralmente rispetto alla linea mediana, localizzate superiormente alla prostata, in prossimità della base della vescica urinaria e lateralmente all'ampolla del dotto deferente. Ciascuna vescichetta è avvolta da una guaina fibro- muscolare irregolare e parzialmente rivestita dal peritoneo.

La funzione delle vescichette seminali è quella di secernere una sostanza vischiosa che compone lo sperma e che costituisce i due terzi del volume totale del liquido seminale. Questo fluido è isotonico rispetto al plasma e contiene, in elevate concentrazioni, fruttosio, prostaglandine e fattori della coagulazione<sup>8</sup>.

Durante l'eiaculazione, il liquido seminale viene riversato nel dotto deferente a causa delle contrazioni peristaltiche: venendo a contatto con la secrezione delle

---

<sup>8</sup> Netter FH. *Netter. Atlante di anatomia umana*. 6ª ed. Milano: Edra Masson; 2014.

vescichette seminali, gli spermatozoi divengono mobili, iniziando a battere il flagello.

### **1.1.11 Prostata**

La prostata è un organo ghiandolare impari di forma rotondeggiante che circonda la porzione iniziale dell'uretra. È costituita da una circa 30- 50 ghiandole tubulo-alveolari immerse in un abbondante stroma fibro- muscolare liscio. La prostata produce una secrezione lattiginosa e lievemente acida, il liquido prostatico, che costituisce circa il 30% del volume eiaculatorio totale. Questo fluido è ricco di enzimi proteolitici che non solo contribuiscono alla nutrizione dello sperma, ma sono anche essenziali per la liquefazione del coagulo seminale iniziale all'interno del tratto femminile. Il liquido prostatico, inoltre, contiene la plasmina seminale, componente che contribuisce a prevenire infezioni del tratto urinario e genitale maschile. Le secrezioni vengono rilasciate nell'uretra prostatica a seguito delle contrazioni della sua componente muscolare liscia.

### **1.1.12 Ghiandole bulbouretrali**

Le ghiandole bulbouretrali sono due piccole ghiandole localizzate bilateralmente alla base del pene, immediatamente sopra il bulbo dell'uretra.

Il dotto escretore di ciascuna ghiandola decorre parallelo all'uretra e si apre nel lume dell'uretra spongiosa.

Quest'ultime producono un muco chiaro e alcalino che viene rilasciato prima dell'eiaculazione e che contribuisce sia alla neutralizzazione dell'acidità residua nell'uretra sia ad una prima lubrificazione dell'apice del pene<sup>9</sup>.

---

<sup>9</sup> Netter FH. *Netter. Atlante di anatomia umana*. 6ª ed. Milano: Edra Masson; 2014.

## 1.2 Fisiologia dell'apparato riproduttore maschile

### 1.2.1 Spermatogenesi: processo e regolazione ormonale

La spermatogenesi è il processo attraverso il quale avviene la produzione degli spermatozoi all'interno del parenchima testicolare. Tale struttura è composta dai tubuli seminiferi e dallo stroma, il quale circonda i tubuli e ospita le cellule di Leydig. I tubuli seminiferi sono strutture organizzate in modo convoluto, le cui estremità sfociano nella rete testis, a livello del mediastino testicolare. Dalla rete testis si dipartono i condotti efferenti che confluiscono a formare l'epididimo. La parete dei tubuli seminiferi è rivestita dall'epitelio germinativo, il quale presenta un'organizzazione cellulare complessa che include due popolazioni cellulari principali: le cellule germinali, le quali rappresentano la linea cellulare destinata alla gametogenesi, presenti in diversi stadi di maturazione, e le cellule del Sertoli, cellule di sostegno fondamentali per la funzione endocrina. L'organizzazione dell'epitelio seminifero riflette la maturazione delle cellule germinali: cellule nei primi stadi, gli spermatogoni, sono localizzate basalmente, mentre cellule più evolute, gli spermatocidi e gli spermatidi, migrano progressivamente verso il lume tubulare.

Nell'uomo, il processo differenziativo della linea germinale maschile ha una durata approssimativa di 74 giorni e consta di tre fasi sequenziali essenziali:

- fase di proliferazione mitotica: è lo stadio iniziale caratterizzato da una serie di divisioni mitotiche che coinvolgono gli spermatogoni;
- fase meiotica: gli spermatociti (primari e secondari) entrano in meiosi, stadio durante il quale il corredo cromosomico passa da diploide ad aploide e avviene il crossing-over, meccanismo di ricombinazione genetica che assicura la variabilità del patrimonio genetico. Questa fase culmina con la formazione degli spermatidi;
- fase differenziativa, o spermiogenesi: fase di finale differenziazione che porta alla formazione degli spermatozoi maturi<sup>10</sup>.

---

<sup>10</sup>Garolla Andrea, "Spermatogenesi", Siams, <https://www.siams.info/androwiki/spermatogenesi/>

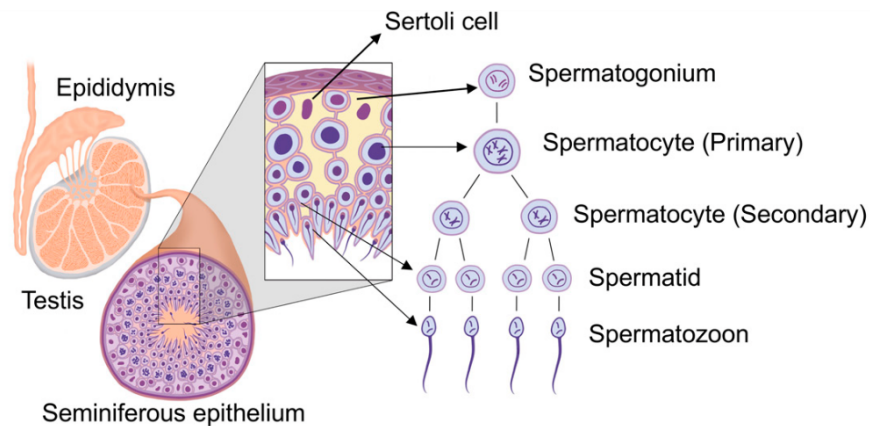


Figura 1- Spermatogenesi: linee cellulari, Nickels L, Yan W. "Nonhormonal Male Contraceptive Development-Strategies for Progress. Pharmacol Rev." 2023 Dec 15.

In Figura 1 sono rappresentate le diverse fasi di maturazione delle cellule germinali durante il processo della spermatogenesi:

- spermatogoni: cellule staminali che originano dalle cellule germinali primordiali e si localizzano alla membrana basale dei tubuli seminiferi. Gli spermatogoni, in base alla dimensione cellulare e nucleare, alla distribuzione di cromatina nucleare e alle loro proprietà ultrastrutturali e istochimiche, si dividono in tipo A scuro (Ad), tipo A chiaro (Ap) e tipo B. Gli spermatogoni Ad vanno incontro a divisione mitotica e possono differenziarsi in spermatogoni Ap, precursori delle cellule di tipo B. Dalle cellule di tipo B originano gli spermatociti primari, i quali attraversano la barriera ematotesticolare, entrando nel compartimento abluminale del tubulo seminifero;
- spermatociti primari e secondari: gli spermatociti primari hanno un corredo cromosomico diploide ed entrando in meiosi I danno origine a spermatidi secondari, i quali entrano in meiosi II per formare gli spermatidi aploidi;
- spermatidi: prima di originare gli spermatozoi maturi, gli spermatidi, cellule aploidi, subiscono una serie di modifiche nucleari e citoplasmatiche chiamate spermiogenesi, le quali avvengono a stretto contatto con le cellule del Sertoli<sup>11</sup>. Tali modificazioni coinvolgono

<sup>11</sup> Netter FH. *Netter. Atlante di anatomia umana*. 6<sup>a</sup> ed. Milano: Edra Masson; 2014.

prevalentemente la riorganizzazione citoplasmatica e nucleare, essenziali per la formazione del gamete maturo. Il complesso di Golgi dà origine alla vescicola acrosomiale, una struttura capsulare ricca di enzimi idrolitici indispensabili per la penetrazione della membrana dell'ovocita durante la fecondazione. Il nucleo subisce una marcata condensazione della cromatina, assumendo una forma ovale appiattita e aerodinamica, caratteristica della testa dello spermatozoo, tramite progressiva sostituzione degli istoni con le protamine. Parallelamente, i microtubuli si riposizionano per formare il complesso assonemico, il quale si estende longitudinalmente per formare la coda dello spermatozoo. Infine, il citoplasma in eccesso si separa dallo spermatozoo in forma di corpo residuo, il quale viene eliminato dalle cellule del Sertoli tramite fagocitosi;

- spermatozoi: vengono rilasciati nel tubulo seminifero in forma matura, ma priva di motilità, la quale viene acquisita progressivamente solo durante il transito attraverso l'epididimo. Lo spermatozoo maturo è una cellula altamente specializzata che presenta una morfologia ben definita. È, infatti, composto da una testa contenente un nucleo aploide condensato e risulta essere rivestita anteriormente dal cappuccio acrosomiale, da un collo che contiene il centriolo prossimale e il centriolo distale, da cui si origina il flagello e dalla coda- o flagello- l'organo effectore della motilità. La coda si suddivide in porzione intermedia, costituita dall'assonema e rappresentante il motore della cellula, in porzione principale, responsabile della motilità, e in porzione terminale.

Dopo l'eiaculazione, gli spermatozoi presentano massimo grado di motilità e possono permanere nel muco della cervice uterina per alcuni giorni dopo l'inseminazione. Successivamente alla loro entrata nel tratto riproduttivo femminile inizia un processo noto come capacitazione, il quale prevede cambiamenti biochimici e strutturali: gli spermatozoi diventano capaci di fecondare l'ovocita<sup>12</sup>.

---

<sup>12</sup> Netter FH. *Netter. Atlante di anatomia umana*. 6ª ed. Milano: Edra Masson; 2014.

## 1.2.2 La risposta sessuale maschile

Negli anni Cinquanta, grazie alle ricerche medico- scientifiche di William Masters e Virginia Johnson, si è arrivati a definire la risposta sessuale maschile, caratterizzata da cinque fasi: il desiderio, l'eccitamento, il plateau, l'orgasmo e la risoluzione, ognuna di queste caratterizzata da cambiamenti a livello degli organi genitali maschili, in particolar modo, a carico del pene, organo in grado di innescare, protrarre e dar luogo all'erezione. Il desiderio sessuale- o libido- è definito come la componente psicologica e motivazionale della risposta sessuale umana. Esso si manifesta attraverso l'insorgenza spontanea di fantasie e pensieri a sfondo sessuale, insieme all'impulso e alla volontà di ricercare e intraprendere l'attività sessuale. Tale fase che precede l'eccitazione fisica rappresenta l'insieme degli eventi cognitivi e affettivi che innescano i successivi processi fisiologici e comportamentali. Questi processi conducono all'attuazione di comportamenti sessuali attivi volti all'espressione e alla gratificazione della sessualità. In termini neurofisiologici e psicologici, il desiderio è l'espressione di un complesso substrato biologico e di condizionamenti esperienziali che orientano la motivazione verso l'attività sessuale. L'eccitazione sessuale è definita come uno stato di intensa attivazione motivazionale e fisiologica in previsione o durante l'imminente attività sessuale. Essa si configura come una risposta bifasica, sostenuta da meccanismi sia centrali che periferici<sup>13</sup>. L'eccitazione può essere soggettiva quando indotta da stimoli psicogeni di natura centrale, che includono fantasie, pensieri sessuali, stimoli visivi o uditivi, oppure oggettiva se corrisponde alla risposta fisiologica periferica innescata principalmente dalla stimolazione tattile e meccanica dei genitali. Questa risposta è mediata dal sistema nervoso parasimpatico che nell'uomo culmina nell'erezione peniena, mentre nella donna comporta la vasocongestione della pelvi e la lubrificazione vaginale<sup>14</sup>.

---

<sup>13</sup> Rochira Vincenzo, "Erezione, eiaculazione e orgasmo", Siams, <https://www.siams.info/androwiki/erezione-eiaculazione-e-orgasmo/>

<sup>14</sup> Rochira Vincenzo, "Erezione, eiaculazione e orgasmo", Siams, <https://www.siams.info/androwiki/erezione-eiaculazione-e-orgasmo/>

Queste due componenti si mantengono e si amplificano reciprocamente attraverso un meccanismo di auto-amplificazione o feedback positivo: l'eccitazione soggettiva intensifica il desiderio e facilita la risposta genitale, mentre l'eccitazione oggettiva retroagisce sui centri nervosi, intensificando ulteriormente lo stato di eccitazione centrale. La fase di eccitazione si caratterizza per una serie di risposte fisiologiche coordinate, le quali sono di due tipologie diverse. Nella risposta genitale si osserva un progressivo incremento della tumescenza peniena, che culmina nell'erezione, sostenuta da un meccanismo emodinamico neurovascolare parasimpatico. Contemporaneamente, si verificano la contrazione della muscolatura dello scroto e l'elevazione testicolare. Le ghiandole bulbouretrali iniziano a secernere un fluido pre-eiaculatorio alcalino, la cui funzione principale è quella di lubrificare il meato uretrale e neutralizzare l'acidità residua. Con la risposta sistemica, invece, il corpo manifesta un'attivazione autonoma simpatica generalizzata, includendo un aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, insieme a un incremento della frequenza respiratoria. È frequente, inoltre, la comparsa di rossore cutaneo, in particolare a livello del tronco e del viso, come risultato di una vasodilatazione periferica volta a ottimizzare le condizioni fisiologiche per l'attività sessuale. La fase di plateau rappresenta lo stadio di massima eccitazione, durante il quale la risposta fisiologica consente l'effettiva prosecuzione dell'attività sessuale. A livello locale, la vasocongestione genitale raggiunge la sua acme, mantenendo la rigidità peniena e le altre risposte vascolo- muscolari precedentemente innescate. La durata del plateau è intrinsecamente variabile e dipende da fattori individuali, dal contesto situazionale, dalla continuità e dall'intensità degli stimoli erotici applicati. L'aumento progressivo della tensione sessuale e il mantenimento dell'attività sessuale, se ininterrotti, conducono all'attivazione del riflesso centrale che culmina nell'orgasmo e nell'eiaculazione<sup>15</sup>. La riduzione o la cessazione degli stimoli erotici efficaci, o l'insorgenza di stimoli avversivi o sgradevoli, invece, possono determinare un'interruzione della risposta e l'avvio

---

<sup>15</sup> Rochira Vincenzo, "Erezione, eiaculazione e orgasmo", Siams, <https://www.siams.info/androwiki/erezione-eiaculazione-e-orgasmo/>

di una fase di risoluzione precoce. Il raggiungimento del massimo stato di eccitazione fisiologica si manifesta attraverso erezione completa, significativo incremento del fluido seminale, aumento della tensione muscolare generalizzata e l'intensificamento della frequenza cardiaca e di quella respiratoria. L'orgasmo rappresenta l'apice della risposta sessuale, è la culminazione della risposta somatica e autonoma. Questa fase è caratterizzata da un'esperienza soggettiva di massimo piacere e dal contemporaneo innesco del riflesso eiaculatorio. È, essenzialmente, un evento involontario e riflesso che si prevede in primo luogo l'attivazione massiva del sistema nervoso simpatico, determinando la contrazione e la chiusura ermetica dello sfintere vescicale interno, meccanismo che previene l'eiaculazione retrograda, assicurando, quindi, che il liquido seminale venga direzionato esclusivamente lungo l'uretra verso l'esterno. In parallelo, si verificano contrazioni riflesse della muscolatura liscia che riveste le vie seminali, le quali spingono il liquido seminale contenente gli spermatozoi all'interno dell'uretra posteriore, completando la fase di emissione. Infine, la presenza del seme nell'uretra posteriore innesca il riflesso somatico che genera le contrazioni ritmiche dei muscoli perineali, determinando l'eiezione del liquido seminale. L'ultima fase della risposta sessuale maschile, quella della risoluzione, segue immediatamente l'orgasmo e rappresenta il ritorno dell'organismo al suo stato fisiologico di base. Essa è caratterizzata dal progressivo allentamento della tensione sessuale e dalla risoluzione dei fenomeni di vasocongestione e miotonia accumulati durante le fasi precedenti<sup>16</sup>. Questa fase è seguita, generalmente, dal periodo refrattario, durante il quale l'individuo non è in grado di rispondere efficacemente ad ulteriori stimoli sessuali, impedendo una ripetizione immediata del ciclo della risposta. La durata del periodo refrattario è altamente variabile, influenzata da fattori individuali come l'età e lo stato di salute e dalle specifiche circostanze contestuali. La fase di risoluzione è caratterizzata da un rapido ripristino delle condizioni omeostatiche pre-eccitazione, e si manifesta attraverso detumescenza peniena, ossia il ritorno allo stato di flaccidità, normalizzazione

---

<sup>16</sup> Rochira Vincenzo, "Erezione, eiaculazione e orgasmo", Siams, <https://www.siams.info/androwiki/erezione-eiaculazione-e-orgasmo/>

della frequenza cardiaca e respiratoria, rilassamento muscolare generalizzato e sensazione psichica di benessere e rilassamento, spesso accompagnata da sedazione<sup>17</sup>.

---

<sup>17</sup>Rochira Vincenzo, “Erezione, eiaculazione e orgasmo”, Siams,  
<https://www.siams.info/androwiki/erezione-eiaculazione-e-orgasmo/>

### 1.2.3 Fisiologia dell'erezione

L'erezione peniena è definita come il raggiungimento e il mantenimento di una rigidità adeguata a consentire la penetrazione vaginale e la successiva copulazione. Il meccanismo erettile si fonda su complesse modificazioni emodinamiche a carico dei corpi cavernosi. Affinché tale meccanismo sia pienamente efficiente, è imprescindibile la coordinazione di tre fattori principali: l'integrità neurologica per un controllo nervoso inalterato, sia centrale che periferico, il livello fisiologico di androgeni e la struttura anatomica del pene e dei suoi tessuti vascolari non compromessa<sup>18</sup>.

Il pene è composto da due corpi cavernosi, i quali risultano essere costituiti al loro interno da tessuto spongioso e sono sorretti dal corpo spongioso. Questa unità anatomica è racchiusa all'interno della tonaca albuginea. Questa peculiare conformazione anatomica costituisce il substrato strutturale che garantisce la reversibilità funzionale tra lo stato di detumescenza e quello erettivo. Il corpo spongioso ha il ruolo di alloggiare l'uretra nella sua totalità e distalmente si espande a formare il glande. L'efficacia del meccanismo erettile è assicurata dalle caratteristiche micro- anatomiche del tessuto spongioso dei corpi cavernosi. Questo tessuto è caratterizzato da spazi vascolari interconnessi, detti spazi sinusoidali o lacune, rivestiti da cellule endoteliali. Tali lacune sono delimitate da trabecole di tessuto fibroso-muscolare, composto da cellule muscolari lisce e fibroblasti, con un'elevata rappresentazione di collagene ed elastina che conferisce una notevole elasticità strutturale. Le trabecole svolgono una duplice funzione, fornendo sia sostegno strutturale sia capacità contrattile. Per quanto riguarda l'apporto sanguigno, l'apporto di sangue arterioso ai corpi cavernosi è garantito dalle arterie elicine, diramazioni delle arterie cavernose profonde. Nello stato di flaccidità, le arterie elicine si trovano in uno stato di costrizione tonica, limitando l'afflusso ematico ai minimi livelli o annullandolo<sup>19</sup>. L'innesco dell'erezione è mediato dal rilassamento delle cellule

---

<sup>18</sup>Rochira Vincenzo, "Erezione, eiaculazione e orgasmo", Siams, <https://www.siams.info/androwiki/erezione-eiaculazione-e-orgasmo/>

<sup>19</sup>ibidem

muscolari lisce delle arterie elicine, il quale causa un significativo aumento del flusso sanguigno con conseguente ingorgo ed espansione degli spazi lacunari. L'elasticità delle trabecole permette l'espansione dimensionale del pene sia in diametro che in lunghezza, permettendo la transizione dalla flaccidità all'erezione. Il drenaggio venoso dai corpi cavernosi avviene attraverso le vene circonflesse ed emissarie che convogliano il sangue verso la vena dorsale profonda del pene. Durante l'erezione, l'espansione delle lacune comprime queste vene contro la tonaca albuginea, riducendo drasticamente il deflusso. In riferimento all'innervazione, invece, quest'ultima risulta essere complessa e comprende un controllo sia autonomico che somato- sensoriale. In merito all'innervazione autonoma, le fibre simpatiche originano dal centro toraco- lombare dell'erezione, mentre le fibre parasimpatiche originano dal centro sacrale dell'erezione, le quali mediano il rilascio di ossido nitrico e sono essenziali per il rilassamento della muscolatura liscia e per l'inizio dell'erezione. Relativamente all'innervazione somato- sensoriale, quest'ultima è fornita dai nervi pudendi, i quali veicolano fibre afferenti, responsabili della sensibilità proveniente dalla cute e mucosa peniene e dalla cute del perineo, e fibre efferenti, cruciali per l'espulsione del seme durante l'eiaculazione. L'erezione peniena è la diretta conseguenza di modificazioni emodinamiche a livello dei corpi cavernosi, innescate dall'integrazione di segnali neurologici a livello periferico. Il controllo di tali modificazioni è gestito primariamente dai centri spinali dell'erezione che possono essere attivati tramite due vie nervose distinte, ma sinergiche: la via psicogena o centrale, la cui attivazione deriva da influssi sovra spinali originati da stimoli centrali, e la via riflessogena o periferica, la cui attivazione è indotta direttamente da stimoli sensitivi tattili, provenienti dalla regione genitale e perineale, che agiscono come branca afferente del riflesso sacrale<sup>20</sup>.

---

<sup>20</sup>Rochira Vincenzo, "Erezione, eiaculazione e orgasmo", Siams, <https://www.siams.info/androwiki/erezione-eiaculazione-e-orgasmo/>

Gli stimoli sessuali centrali, fondamentali per l'attivazione della risposta, si distinguono in due categorie principali: gli stimoli sensoriali, ossia input esterni veicolati attraverso i sistemi sensoriali (stimoli visivi, uditivi, olfattori e tattili non genitali), e gli stimoli cognitivi, dei processi interni legati all'ideazione, come l'immaginazione e le fantasie a sfondo sessuale. Questi stimoli centrali sono in grado di indurre l'arousal o eccitazione centrale, uno stato soggettivo che, sebbene distinto dal desiderio sessuale, funge da potente catalizzatore motivazionale. Dal punto di vista funzionale, gli stimoli psichici e la condizione di eccitabilità centrale modulano attivamente la sensibilità periferica. Questo meccanismo di facilitazione centrale amplifica l'efficacia degli stimoli riflessi periferici e viceversa, stabilendo un circuito di feedback che intensifica l'eccitazione complessiva<sup>21</sup>.

Gli stimoli periferici comprendono la stimolazione fisica e diretta del pene e dell'area perineale e sono in grado di innescare l'erezione riflessogena grazie all'attivazione delle vie nervose che afferiscono al riflesso spinale. Il risultato di un'integrazione di segnali complessa a livello spinale determina inibizione simpatica tramite soppressione dell'attività del centro simpatico toraco-lombare e attivazione parasimpatica attraverso stimolazione del centro parasimpatico sacrale dell'erezione, che a sua volta attiva la via non-adrenergica- non-colinergica (NANC). Questa via è cruciale poiché rilascia neurotrasmettitori vasodilatatori, in primis l'ossido nitrico, i quali inducono il rilassamento della muscolatura liscia cavernosa<sup>22</sup>.

Il meccanismo erettile si esplica attraverso una sequenza di modificazioni emodinamiche complesse, convenzionalmente suddivise in quattro fasi progressive e culminanti con una fase di risoluzione:

- fase di latenza o riempimento iniziale, caratterizzata dall'aumento del flusso arterioso al distretto cavernoso, tipicamente di due o tre volte rispetto allo stato di flaccidità. Tale incremento della perfusione si

---

<sup>21</sup>Rochira Vincenzo, "Erezione, eiaculazione e orgasmo", Siams, <https://www.siams.info/androwiki/erezione-eiaculazione-e-orgasmo/>

<sup>22</sup> ibidem

verifica senza che vi siano variazioni significative della pressione intracavernosa;

- fase di tumescenza, la quale inizia con una progressiva riduzione del deflusso venoso dal compartimento cavernoso. Questo evento comporta il conseguente allungamento e aumento del diametro del pene, parallelamente ad un iniziale innalzamento della pressione intracavernosa;
- fase erettile o rigidità incompleta, raggiunta quando la pressione intracavernosa si stabilizza a un valore di circa 90- 100 mmHg, livello appena inferiore alla pressione arteriosa sistolica. Questo valore stabilisce una condizione di steady state emodinamico, mantenendo costante l'elevato flusso arterioso e, contestualmente, garantendo un efflusso venoso ridotto al minimo grazie all'efficacia del meccanismo veno-occlusivo;
- fase di massima rigidità, la quale si ottiene in seguito all'intervento della muscolatura striata del pavimento pelvico. La contrazione transitoria determina un ulteriore aumento della pressione, portando la pressione intracavernosa a superare i valori della pressione arteriosa sistolica, condizione che massimizza la rigidità meccanica del pene;
- fase di risoluzione o detumescenza, in cui si osserva un progressivo calo della rigidità e della tumescenza peniena, dovuto alla riduzione del flusso arterioso nelle arterie elicine e alla cessazione del meccanismo veno-occlusivo, che consente il ripristino e l'incremento del deflusso venoso dai corpi cavernosi. Questa fase è seguita da un periodo refrattario variabile, intervallo di tempo durante il quale l'eccitabilità sessuale e la capacità di innescare una nuova risposta erettile sono marcatamente ridotte<sup>23</sup>.

---

<sup>23</sup>Rochira Vincenzo, "Erezione, eiaculazione e orgasmo", Siams, <https://www.siams.info/androwiki/erezione-eiaculazione-e-orgasmo/>

#### 1.2.4 Fisiologia dell'orgasmo

L'orgasmo costituisce la fase culminante della risposta sessuale, definita dal raggiungimento della massima, intensa ed involontaria sensazione di piacere sessuale. Sebbene l'orgasmo e l'eiaculazione siano processi generalmente associati per via della loro quasi contemporaneità e della natura riflessa e non controllabile, è cruciale sottolineare che la moderna neurofisiologia della riproduzione li considera come fenomeni fisiologicamente distinti. L'orgasmo rappresenta l'apice dell'esperienza sensoriale e psichica, mentre l'eiaculazione è il riflesso somatico e autonomo che culmina nell'espulsione del seme. Da una prospettiva evolutiva, l'intensa sensazione di piacere associata all'orgasmo è interpretata come un potente meccanismo di rinforzo comportamentale, funzionale alla ricerca dell'accoppiamento e, in ultima analisi, al mantenimento della specie e alla perpetuazione della linea germinale. L'orgasmo è il risultato di un'elaborata cascata di eventi psico-neuro-endocrini e somatici: a livello del sistema nervoso centrale, l'esperienza è elaborata da diverse aree corticali, in concomitanza con il rilascio di importanti neurotrasmettitori e neuropeptidi, in particolare la dopamina e l'ossitocina. Le vie nervose centrali coinvolgono l'attivazione di specifici nuclei (quali alcuni nuclei talamici, il tegmentum e il cervelletto) e, contestualmente, la riduzione dell'attività in altre regioni come l'amigdala, suggerendo una temporanea sospensione delle funzioni legate alla paura o all'ansia durante l'evento. La fisiologia dell'orgasmo maschile mostra una notevole uniformità interindividuale, essendo primariamente un evento riflesso e involontario simile in tutti i soggetti. Le differenze interindividuali si manifestano, piuttosto, nei parametri temporali, quali il tempo necessario per raggiungerlo e la capacità di esercitare un controllo cognitivo sul processo che lo precede<sup>24</sup>. All'orgasmo si associano una serie di modificazioni fisiologiche sistemiche, come intensificazione della tachicardia, dell'iperventilazione e dell'aumento della pressione arteriosa, e modificazioni somatiche, come le

---

<sup>24</sup>Rochira Vincenzo, "Erezione, eiaculazione e orgasmo", Siams, <https://www.siams.info/androwiki/erezione-eiaculazione-e-orgasmo/>

contrazioni riflesse della muscolatura pelvica. La qualità e l'intensità dell'orgasmo maschile sono modulate da diversi fattori, tra cui:

- modalità di stimolazione: una stimolazione prolungata e lenta sembrerebbe correlata a una maggiore intensità percepita;
- tipo di stimolazione: l'associazione con la stimolazione prostatica è stata correlata a una maggiore intensità orgasmica e ad un aumento del numero di contrazioni muscolari pelviche;
- fattori endocrini: i livelli circolanti di testosterone giocano un ruolo fondamentale in ciascun individuo<sup>25</sup>.

### 1.2.5 Fisiologia dell'eiaculazione

L'eiaculazione è un riflesso fisiologico complesso, controllato primariamente dal sistema nervoso autonomo. Il processo è sequenziale e si articola in due fasi ben distinte: l'emissione e l'espulsione. Gli organi coinvolti- il collo vescicale, la prostata, le vescicole seminali e le vie seminali- sono riccamente innervati dal plesso pelvico. La fase di emissione è un evento riflesso prevalentemente mediato dal sistema nervoso simpatico, con origine a livello del midollo spinale toraco- lombare. L'attivazione simpatica induce la contrazione della muscolatura liscia delle vie seminali, determinando il rilascio dei secreti nell'uretra posteriore. Il liquido seminale così formato è un composto di diverse secrezioni ghiandolari: il contributo maggiore (50-80%) proviene dalle vescicole seminali, seguito dalla prostata (15-30%), dalle ghiandole bulbo-uretrali (5-10%) e dalla componente spermatica proveniente dal testicolo (meno dell'1%). Precedentemente all'emissione e durante l'attività sessuale, il parasimpatico sacrale contribuisce all'eccitazione sessuale, stimolando la secrezione a livello prostatico e delle vescicole seminali. La fase di espulsione consiste, invece, nell'eiezione forzata del liquido seminale dal meato uretrale<sup>26</sup>. Questo evento è un riflesso somatico dovuto alla contrazione ritmica e sincrona dei muscoli striati del pavimento pelvico, in particolare dei muscoli

---

<sup>25</sup>Rochira Vincenzo, "Erezione, eiaculazione e orgasmo", Siams, <https://www.siams.info/androwiki/erezione-eiaculazione-e-orgasmo/>

<sup>26</sup>ibidem

ischiocavernoso e bulbocavernoso. Durante l'espulsione, lo sfintere uretrale esterno si rilascia per consentire il passaggio del seme. I motoneuroni che presiedono a questo riflesso sono localizzati nel midollo spinale sacrale. Le loro fibre terminali, veicolate dai nervi pudendi, raggiungono la muscolatura pelvica e lo sfintere uretrale esterno. Il riflesso eiaculatorio è soggetto a un'intensa modulazione da parte dei centri cerebrali superiori. L'integrazione a questo livello è mediata da neurotrasmettitori chiave, come la serotonina (5-HT), la quale esercita un predominante effetto inibitorio sul riflesso eiaculatorio, e la dopamina, la quale esercita un effetto facilitatorio sull'eiaculazione. La complessa interazione tra le vie spinali autonome e somatiche, modulata dagli influssi centrali, è indispensabile per la corretta sequenza e coordinazione delle due fasi eiaculatorie. Il meccanismo fisiologico dell'eiaculazione è soggetto ad una modulazione significativa da parte di fattori endocrini tra cui il testosterone, la cui funzione è cruciale sia per la componente quantitativa che per quella motoria, influenzando direttamente i tempi dell'eiaculazione e modulando la funzionalità dei muscoli striati del pavimento pelvico coinvolti nella fase di espulsione, e gli estrogeni, i quali svolgono un ruolo regolatorio, influenzando la contrattilità della muscolatura liscia dell'epididimo, elemento che concorre al trasporto e all'emissione degli spermatozoi<sup>27</sup>.

---

<sup>27</sup>Rochira Vincenzo, "Erezione, eiaculazione e orgasmo", Siams, <https://www.siams.info/androwiki/erezione-eiaculazione-e-orgasmo/>

## 1.3 Endocrinologia della riproduzione maschile

### 1.3.1 Il testosterone: funzioni e meccanismo d'azione

Il sistema riproduttivo maschile è intrinsecamente regolato dall'attività dell'asse ipotalamo- ipofisi- gonadi, un complesso circuito neuroendocrino che garantisce lo sviluppo, il mantenimento e l'omeostasi delle funzioni sessuali e riproduttive. Al centro di questo sistema si collocano gli androgeni, una classe di ormoni steroidei responsabili della differenziazione sessuale e del trofismo dei tessuti maschili. Il testicolo secerne diversi ormoni sessuali noti come androgeni, tra cui il testosterone, il diidrotestosterone e l'androstenedione. Il testosterone è il più abbondante tra i precursori ormonali ed è considerato l'androgeno primario. Tuttavia, gran parte della sua azione è dovuta alla sua conversione enzimatica all'interno dei tessuti bersaglio nella forma più potente, il diidrotestosterone. Il testosterone è prodotto dalle cellule di Leydig, le quali risiedono nello spazio interstiziale tra i tubuli seminiferi e costituiscono circa il 20% della massa testicolare adulta. Sebbene le cellule di Leydig siano quasi inattive durante l'infanzia, esse subiscono un breve ma significativo aumento numerico e funzionale nel neonato per poi tornare silenti fino all'età puberale. Nella fase adulta, in risposta allo stimolo dell'ormone luteinizzante LH, le cellule di Leydig producono e secernono grandi quantità di testosterone. Dopo la secrezione, circa il 97% del testosterone si lega a proteine plasmatiche, principalmente l'albumina e la globulina legante gli ormoni sessuali. Il testosterone, legato o libero, viene trasferito ai tessuti o metabolizzato nel fegato e in altri tessuti in composti inattivi, come l'androsterone e il deidroepiandrosterone. La maggior parte del testosterone, prima di raggiungere i tessuti bersaglio, viene convertita in diidrotestosterone in tessuti specifici come la prostata e i genitali esterni maschili. Il testosterone non legato alle proteine plasmatiche viene rapidamente degradato in androsterone e altri composti steroidei coniugati con glucuronidi e solfati a livello epatico<sup>28</sup>. Questi

---

<sup>28</sup>Hall, John E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology, 14th international edition* 14, Philadelphia: Elsevier, 2021.

prodotti di degradazione, inattivi, vengono, quindi, escreti principalmente attraverso l'urina o, in misura minore, con la bile e le feci<sup>29</sup>.

Il testosterone è l'ormone primario responsabile dello sviluppo e del mantenimento dei caratteri sessuali secondari maschili. La secrezione di testosterone presenta una dinamica complessa e variabile con l'età. Già durante lo sviluppo fetale, i testicoli sono attivati dalla gonadotropina corionica placentare, producendo quantità significative di testosterone per l'intera durata della gestazione e per almeno dieci settimane dopo la nascita. Successivamente, la produzione ormonale entra in una fase di quiescenza, rimanendo essenzialmente soppressa per tutta l'infanzia, fino a un'età compresa tra i dieci e i tredici anni. La produzione di testosterone riprende con un marcato incremento all'inizio della pubertà sotto la stimolazione degli ormoni gonadotropici ipofisari, ossia l'ormone luteinizzante e quello follicolostimolante). I livelli ormonali si mantengono elevati per la maggior parte della vita adulta, per poi declinare gradualmente dopo i cinquanta-sessant'anni, in un fenomeno noto come andropausa o deficit di testosterone legato all'età. Il testosterone esercita una vasta gamma di effetti fisiologici, distinguibili tra azioni sullo sviluppo primario, caratteri sessuali secondari e sui sistemi somatico e metabolico. L'aumento della secrezione di testosterone, in particolare all'inizio della pubertà e fino al compimento dei vent'anni circa, promuove lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari maschili, distinguendo l'organismo maschile da quello femminile<sup>30</sup>. Questi effetti includono:

- sviluppo genitale, con accrescimento del pene e dello scroto e un significativo aumento delle dimensioni dei testicoli;
- distribuzione dei peli corporei secondo un modello di distribuzione pilifera di tipo maschile su viso, torace e, in misura minore, su altre regioni corporee, come ascelle e schiena;

---

<sup>29</sup>Hall, John E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology, 14th international edition* 14, Philadelphia: Elsevier, 2021.

<sup>30</sup>ibidem

- effetto sulla voce, in quanto il testosterone stimola l'ipertrofia della mucosa laringea e l'ingrossamento della laringe, causando un significativo e riconoscibile cambiamento della voce, la quale diventa più grave e profonda<sup>31</sup>.

Il testosterone, inoltre, risulta essere un potente agente anabolico che stimola la sintesi proteica e l'accumulo di massa muscolare. Il maschio adulto presenta un aumento medio della massa muscolare di circa il 50% rispetto alla fase prepuberale, e una massa muscolare totale superiore a quella femminile. Questo incremento muscolare è dovuto all'aumento delle proteine contrattili e, in parte, a cambiamenti nel tessuto non muscolare. Livelli elevati di testosterone circolante, soprattutto se mantenuti a lungo, determinano un significativo incremento della quantità totale di matrice ossea e della ritenzione di calcio. L'effetto sulla matrice ossea è una risposta anabolica generale dell'ormone sulla sintesi proteica. Questo ormone è cruciale nel determinare anche le differenze morfologiche scheletriche tra i sessi: promuove lo sviluppo di una pelvi maschile più adatta a sostenere una maggiore massa muscolare e stimola l'accelerazione della crescita e la successiva fusione precoce delle cartilagini epifisarie delle ossa lunghe. Il testosterone provoca un aumento significativo, stimato tra il 5 e il 10%, del tasso metabolico basale. Sebbene l'esatto meccanismo non sia completamente compreso, si ritiene che l'effetto sia indiretto e sia correlato all'azione anabolica dell'ormone: l'incremento della massa proteica e della sintesi enzimatica in quasi tutte le cellule dell'organismo contribuirebbe all'elevazione del dispendio energetico a riposo. La somministrazione di testosterone o di altri androgeni è associata a un aumento del numero di globuli rossi, con incrementi che variano dal 15 al 20% al di sopra dei valori normali per l'età, raggiungendo in media 700.000 globuli rossi per millimetro cubo in più rispetto alla donna media<sup>32</sup>. Sebbene il meccanismo non sia un'azione diretta sulla produzione di eritropoietina, si ipotizza che l'effetto sia parzialmente mediato dall'aumento del tasso metabolico basale indotto dal

---

<sup>31</sup>Hall, John E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology, 14th international edition* 14, Philadelphia: Elsevier, 2021.

<sup>32</sup>ibidem

testosterone stesso, il quale potrebbe stimolare la produzione eritropoietica. Come altri steroidi, infine, il testosterone esercita una lieve azione sulla ritenzione idrica ed elettrolitica, in particolare a livello dei tubuli renali distali. Nonostante questo effetto sia minore rispetto a quello dei mineralcorticoidi surrenali, esso contribuisce all'aumento del volume del fluido extracellulare nell'uomo, che può raggiungere un incremento del 5% circa dopo la pubertà<sup>33</sup>.

Il meccanismo d'azione del testosterone nei tessuti bersaglio è primariamente mediato da un aumento del tasso di sintesi proteica all'interno delle cellule. Il testosterone entra rapidamente nelle cellule bersaglio e all'interno di esse viene rapidamente convertito per opera dell'enzima reduttasi nel metabolita attivo e più potente: il diidrotestosterone (DHT). Sia il testosterone che il diidrotestosterone si legano a un recettore citoplasmatico specifico, formando un complesso ormone-recettore. Questo complesso migra nel nucleo, dove si lega a specifici siti del DNA, attivando la trascrizione genica. Entro trenta minuti, la sintesi dell'RNA messaggero, l'mRNA, aumenta, portando ad un incremento progressivo della sintesi proteica cellulare. Il testosterone, dunque, stimola la produzione proteica in quasi tutti gli organi e tessuti, con effetti particolarmente evidenti negli organi sessuali e nei tessuti responsabili dei caratteri sessuali secondari<sup>34</sup>.

### **1.3.2 Controllo ormonale della funzione sessuale maschile**

La regolazione centrale della funzione gonadica è garantita dalla stretta interconnessione tra ipotalamo e ipofisi anteriore. L'elemento di controllo principale è l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), un decapeptide sintetizzato e secreto dai neuroni situati nel nucleo arcuato dell'ipotalamo. Le terminazioni assoniche di questi neuroni rilasciano il GnRH nella mediana eminenza, da cui l'ormone raggiunge l'ipofisi anteriore tramite il sistema vascolare portale ipotalamo- ipofisario. Il GnRH è secreto a impulsi rapidi, della durata di pochi minuti, con una frequenza di una- due ore. L'intensità di questo

---

<sup>33</sup>Hall, John E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology, 14th international edition* 14, Philadelphia: Elsevier, 2021.

<sup>34</sup>ibidem

segnale pulsatile è fondamentale per la funzione ipofisaria. Il GnRH viene trasportato alla ghiandola ipofisaria anteriore o adenoipofisi tramite il sistema portale ipofisario, dove stimola il rilascio delle due gonadotropine, l'ormone luteinizzante LH e l'ormone follicolo- stimolante FSH. Le gonadotropine sono ormoni glicoproteici prodotti dalle stesse cellule dell'ipofisi anteriore, denominate gonadotrope. L'ormone luteinizzante è il principale stimolatore per la secrezione di testosterone da parte delle cellule di Leydig, mentre l'ormone follicolo- stimolante è il segnale primario per l'induzione della spermatogenesi nelle cellule del Sertoli. La secrezione di ormone luteinizzante segue fedelmente il ritmo pulsatile del GnRH, al contrario la secrezione di FSH è meno pulsatile e mostra cambiamenti più lenti e a lungo termine. Il testosterone è quindi prodotto dalle cellule interstiziali di Leydig esclusivamente in risposta alla stimolazione dell'ormone luteinizzante rilasciato dall'ipofisi anteriore. La quantità di testosterone secreta è direttamente proporzionale all'intensità dello stimolo da parte dell'ormone luteinizzante. È importante ricordare che le cellule di Leydig mature sono morfologicamente evidenti nel testicolo per alcune settimane dopo la nascita, ma scompaiono intorno ai dieci anni di età, per poi ricomparire solo in risposta allo stimolo dell'ormone luteinizzante e di quello follicolo- stimolante all'inizio della pubertà. Il testosterone svolge un potente meccanismo di feedback negativo per il controllo della propria secrezione: quando la concentrazione di testosterone è eccessiva, la secrezione di ormone luteinizzante diminuisce, riducendo di conseguenza la produzione di testosterone da parte dei testicoli e riportando così i livelli ormonali a un set point fisiologico. Al contrario, quando i livelli sono troppo bassi, il testosterone inibisce meno l'ipotalamo e l'ipofisi, permettendo un aumento della secrezione di ormone luteinizzante e un conseguente aumento del testosterone testicolare<sup>35</sup>.

Il testosterone, insieme all'ormone follicolo- stimolante, presenta, inoltre, un ruolo nella regolazione della spermatogenesi. L'ormone follicolo- stimolante, infatti, si lega a dei recettori specifici presenti sulle membrane delle cellule del Sertoli nei tubuli seminiferi, stimolando l'inizio la spermatogenesi e la

---

<sup>35</sup> Hall, John E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology, 14th international edition* 14, Philadelphia: Elsevier, 2021.

produzione di vari fattori necessari per lo sviluppo degli spermatozoi. Contemporaneamente, il testosterone e il diidrotestosterone derivato diffondono dagli spazi interstiziali all'interno dei tubuli seminiferi, esercitando un forte effetto trofico sulla spermatogenesi. Sia l'ormone follicolo- stimolante che il testosterone sono dunque essenziali e sinergici per l'iniziazione e il mantenimento della produzione di spermatozoi. Per prevenire una produzione eccessiva di spermatozoi, interviene un secondo meccanismo di feedback negativo, distinto da quello del testosterone, quello dell'ormone glicoproteico inibina. Le cellule del Sertoli, in risposta ad un'elevata attività spermatogenica, producono e rilasciano l'inibina, la quale presenta un potente effetto inibitorio selettivo sull'ipofisi anteriore, riducendo specificamente la secrezione di ormone follicolo- stimolante, non avendo, invece, un effetto significativo sull'ormone luteinizzante. Questo feedback mediato dall'inibina risulta cruciale per una regolazione rapida e autonoma della funzione dei tubuli seminiferi, agendo in modo mirato sull'ormone che stimola la spermatogenesi, ossia l'ormone follicolo- stimolante<sup>36</sup>.

### 1.3.3 Estrogeni

Oltre agli androgeni, i testicoli producono anche delle piccole quantità di estrogeni, tra cui l'estradiolo, attraverso l'azione dell'enzima aromatasi. Gran parte degli estrogeni maschili deriva dalla conversione del testosterone e degli altri androgeni in estrogeni nei tessuti periferici, in particolare nel fegato e nel tessuto adiposo. L'estradiolo è presente in elevate concentrazioni nel fluido dei tubuli seminiferi, dove si ritiene svolga un ruolo essenziale nella spermiogenesi. Si ipotizza che questa produzione locale sia mediata dalle cellule del Sertoli, le quali metabolizzano il testosterone in estradiolo tramite un processo di aromatizzazione. Nell'uomo l'estradiolo svolge un ruolo importante nella salute psicofisica, condividendo numerosi ruoli analoghi a quelli degli ormoni femminili, come, ad esempio, il ruolo nella composizione corporea, nell'equilibrio psichico, nella salute articolare e in quella cardiovascolare.

---

<sup>36</sup> Hall, John E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology, 14th international edition* 14, Philadelphia: Elsevier, 2021.

Livelli troppo bassi di estradiolo sono solitamente associati ad astenia, osteoporosi, ipercolesterolemia e disfunzioni psico- sessuali.

Valori troppo alti, invece, vengono correlati a psicosi, disfunzione erettile, ipogonadismo, ritenzione di fluidi e sodio, ginecomastia, obesità, diabete mellito di tipo II e sindrome metabolica<sup>37</sup>.

---

<sup>37</sup> Hall, John E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology, 14th international edition* 14, Philadelphia: Elsevier, 2021.

## **2. La contraccezione: storia, metodi contraccettivi attuali e prospettive future**

### **2.1 Le origini della contraccezione**

La storia della contraccezione precede l'era farmacologica moderna di millenni. La più antica rappresentazione conosciuta di un uomo che utilizza un profilattico durante l'atto sessuale è un dipinto rupestre in Francia, risalente ad un periodo compreso tra i 12.000 e i 15.000 anni fa. Tra le civiltà antiche, quella egizia è riconosciuta tra le prime ad impiegare metodi di controllo delle nascite: sono state individuate, infatti, delle raffigurazioni risalenti al 3000 a.C. che ritraggono uomini che indossano presidi riconducibili ai moderni profilattici. Gli Egizi svilupparono molteplici strategie contraccettive, inclusi pessari, composti da una miscela di sterco di cocodrillo, miele e bicarbonato di sodio, e spugne vaginali, immerse in succo di limone o aceto, presumibilmente per conferire loro proprietà spermicide. Nel IV secolo a.C., Aristotele è stato il primo scrittore greco a menzionare esplicitamente la contraccezione: il filosofo raccomandava alle donne di "ungere la parte dell'utero su cui cade il seme" con olio d'oliva come strategia per prevenire la gestazione. Altri metodi raccomandati dai Greci prevedevano l'esercizio di pressione sull'addome al fine di espellere il seme dalla vagina. Le donne greche utilizzavano anche diverse piante, tra cui melograno, mentuccia e pino a scopo contraccettivo. Nell'antica Asia, invece, veniva riportato l'uso quotidiano della papaya da parte delle donne per prevenire la gravidanza in quanto l'enzima papaina in essa contenuto interagiva con il progesterone. Inoltre, secoli fa in Cina, le donne tentavano di controllare la fertilità attraverso l'ingestione di piombo e mercurio, pratica che spesso, però, portava a sterilità o addirittura a morte. In Europa, i profilattici furono impiegati a partire dal XVI secolo, inizialmente per la prevenzione della sifilide e, successivamente, anche per la prevenzione della gravidanza<sup>38</sup>. Originariamente, questi dispositivi venivano

---

<sup>38</sup> Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;27(1):3-12. doi: 10.1016/j.beem.2012.11.004. Epub 2012 Dec 25. PMID: 23384741.

realizzati con materiali biologici, come l'intestino di pesce o animale. La produzione di massa dei profilattici fu facilitata solo con il brevetto della vulcanizzazione della gomma da parte di Charles Goodyear nel 1944<sup>39</sup>.

---

<sup>39</sup> Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;27(1):3-12. doi: 10.1016/j.beem.2012.11.004. Epub 2012 Dec 25. PMID: 23384741.

## 2.2 Storia della contraccezione orale

Prima del XX secolo, i principali metodi di controllo delle nascite includevano il coito interrotto e l'aborto indotto.

Lo sviluppo della pillola anticoncezionale orale, comunemente nota come "la pillola", segna un traguardo fondamentale della medicina del XX secolo.

La sua comparsa può essere vista come un evento miracoloso dato che la sua formulazione è avvenuta prima della completa comprensione della complessa regolazione del ciclo mestruale e dell'ovulazione nella donna, in anni in cui regnava un clima sociale e morale inizialmente ostile nei confronti della tematica della contraccezione. I presupposti scientifici furono definiti dagli esperimenti sugli animali relativi all'effetto degli steroidi sessuali sull'ovulazione e dalla successiva sintesi di steroidi sessuali e dei loro analoghi attivi per via orale. Già nel 1921, il fisiologo austriaco Ludwig Haberlandt aveva osservato che i conigli e le cavie diventavano temporaneamente sterili dopo il trapianto di ovaie da animali gravidi. Questi studi aprirono la strada alla dimostrazione avvenuta nel 1937 dell'effetto anti-ovulatorio del progesterone in conigli accoppiati. Lo sviluppo della contraccezione orale si deve principalmente a quattro figure chiave: Margaret Sanger, pioniera della pianificazione familiare, e la sua finanziatrice Katherine McCormick, determinata femminista, Gregory Pincus, biologo che dedicò la propria vita alla biologia riproduttiva e ormonale e John Rock, ginecologo esperto nel trattamento dell'infertilità. Margaret Sanger avvicinò il Dottor Pincus nel 1951, fornendo un piccolo fondo per avviare la ricerca sugli ormoni contraccettivi. Parallelamente, John Rock stava sperimentando alte dosi di estrogeni e di progesterone per indurre la pseudo-gravidanza nelle donne infertili, notando che tale trattamento sopprimeva l'ovulazione<sup>40</sup>. L'ostacolo principale fu la scarsa biodisponibilità orale del progesterone, ma il problema fu risolto dalla sintesi di due progestinici attivi per via orale: il noretindrone, sintetizzato da

---

<sup>40</sup>Dhont, M. (2010). History of oral contraception. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 15(sup2), S12–S18. <https://doi.org/10.3109/13625187.2010.513071>

Carl Djerassi della Syntex Laboratories, ed il noretinodrel, un isomero simile, sviluppato da Frank Colton della Searle Company. Il Dottor Rock continuò le sue sperimentazioni, dimostrando che una dose giornaliera di 10 mg di noretinodrel era in grado di sopprimere efficacemente l'ovulazione. L'osservazione fortuita che un'alta incidenza di sanguinamento intermestruale con noretinodrel purificato diminuiva con l'aggiunta di mestranolo, un estrogeno sintetico, portò, quindi, alla formulazione del primo anticoncezionale combinato, Envoid, il quale conteneva 10 mg di noretinodrel e 150 µg di mestranolo. Inizialmente approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 1957 per i disturbi mestruali, solo nel 1960 ottenne l'approvazione per la contraccezione. Le prime sperimentazioni cliniche furono condotte a Porto Rico, in quanto la diffusione di contraccettivi negli Stati Uniti risultava ancora essere un reato. La composizione iniziale di un estrogeno e di un progestinico si basava sull'osservazione che gli estrogeni, oltre ad avere un effetto proliferativo sull'endometrio, riducono il sanguinamento intermestruale e sopprimono l'aumento di ormone follicolo- stimolante FSH. I progestinici, invece, aggiungono un effetto contraccettivo sopprimendo il picco di ormone luteinizzante LH, prevenendo l'ovulazione e addensando il muco cervicale al fine di ostacolare la migrazione degli spermatozoi all'interno dell'apparato riproduttivo femminile<sup>41</sup>.

---

<sup>41</sup> Dhont, M. (2010). History of oral contraception. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 15(sup2), S12–S18.  
<https://doi.org/10.3109/13625187.2010.513071>

### 2.2.1 Evoluzione della pillola anticoncezionale

L'evoluzione della pillola anticoncezionale è stata caratterizzata da una progressiva riduzione del dosaggio ormonale per minimizzare gli effetti collaterali. Meno di dieci anni dopo l'introduzione, infatti, un aumentato rischio di tromboembolismo legato all'alta dose di estrogeni portò alla riduzione graduale dell'etinilestradiolo da 50 µg fino a 20- 30 µg. Anche a basse dosi, tuttavia, i contraccettivi orali femminili mantengono, un effetto pro- trombotico. Le pillole anticoncezionali sono state, quindi, suddivise in diverse generazioni:

- seconda generazione, in cui si introduce il levonorgestrel, permettendo una prima riduzione della dose di progestinico. Le pillole a base di levonorgestrel abbinato a etinilestradiolo sono tutt'oggi tra le più utilizzate;
- terza generazione, in cui si presentano il gestodene e il desogestrel. Tuttavia, a metà degli anni Novanta, studi epidemiologici suggerirono che il rischio relativo di tromboembolismo venoso associato alle pillole di terza generazione fosse il doppio rispetto a quelle di seconda generazione. Questa controversia, amplificata dai media, portò, dunque, a un allarmismo nei confronti della pillola ed all'interruzione dell'assunzione del contraccettivo da parte di molte donne;
- nuovi progestinici: sviluppi recenti hanno introdotto il dienogest, il drospirenone, un analogo dello spironolattone, e l'acetato di nomegestrolo<sup>42</sup>.

Lo schema di somministrazione tradizionale, ventun giorni di pillola seguiti da sette giorni di intervallo libero, fu adottato per assecondare la credenza popolare secondo cui un ciclo mestruale ogni ventotto giorni fosse un segno di normale funzione riproduttiva. Solo da una decina di anni sono stati promossi regimi

---

<sup>42</sup> Dhont, M. (2010). History of oral contraception. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 15(sup2), S12–S18.  
<https://doi.org/10.3109/13625187.2010.513071>

estesi o continui, ad esempio la somministrazione ininterrotta del contraccettivo per sessantatré giorni o per un anno<sup>43</sup>.

### **2.2.2 Panoramica sui metodi contraccettivi femminili attuali**

La contraccezione femminile moderna offre un'ampia gamma di metodi altamente affidabili, i quali vengono classificati in diverse categorie. L'efficacia di tali metodi è misurata tramite l'indice di Pearl (IP), indice statistico che indica il numero di gravidanze indesiderate ogni cento donne in un anno: più il valore dell'indice di Pearl è basso, più il metodo contraccettivo risulta essere sicuro.

I metodi contraccettivi femminili ad oggi disponibili si dividono in tre categorie principali: LARC (long acting reversible contraception), SARC (short acting reversible contraception) e metodi di barriera, l'unica tipologia di contraccezione che offre protezione dalle malattie sessualmente trasmissibili.

Per quanto riguarda i LARC, questi ultimi sono metodi contraccettivi a lunga durata che presentano una durata contraccettiva di diversi anni e il cui effetto è totalmente reversibile entro qualche giorno dalla loro rimozione, la quale viene effettuata, come l'impianto, dal ginecologo.

I LARC comprendono:

- dispositivo intrauterino al rame (IUD), un piccolo inserto flessibile, tipicamente a forma di T e realizzato in materiale plastico, che viene collocato all'interno della cavità uterina. Quest'ultimo rilascia ioni di rame che agiscono come spermicidi, ostacolando la motilità degli spermatozoi e impedendo la fecondazione. Non contenendo ormoni, è adatto per chi presenta controindicazioni agli ormoni o desidera evitarli. È un contraccettivo a lungo termine la cui durata può arrivare a cinque-

---

<sup>43</sup> Dhont, M. (2010). History of oral contraception. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 15(sup2), S12–S18.  
<https://doi.org/10.3109/13625187.2010.513071>

dieci anni a seconda del dispositivo. Come effetti indesiderati, lo IUD può causare un aumento del flusso e dei crampi mestruali;

- sistema intrauterino ormonale (IUS), il quale rilascia localmente il levonorgestrel, ormone progestinico sintetico che addensa il muco cervicale e assottiglia l'endometrio, sopprimendo l'ovulazione. È adatto per le donne che presentano mestruazioni abbondanti e dismenorrea in quanto riduce o elimina il flusso mestruale. A seconda del modello e della dose di levonorgestrel ha una durata variabile compresa tra i tre e gli otto anni;
- impianto sottocutaneo, il quale consiste in un sistema di rilascio ormonale a lungo termine ed è costituito da uno o più bastoncini polimerici flessibili e non biodegradabili. Tale vettore è posizionato nel tessuto sottocutaneo e agisce rilasciando gradualmente un ormone progestinico che viene assorbito dalla circolazione e distribuito a livello sistemico. Ha una durata di tre anni.

I SARC, invece, sono metodi contraccettivi che comprendono:

- pillola estroprogestinica, contraccettivo ormonale combinato contenente un ormone estrogeno e uno progestinico, entrambi di sintesi. Prevede l'assunzione giornaliera ed offre benefici come la regolarizzazione del ciclo e la riduzione del rischio di tumori dell'endometrio e dell'ovaio, oltre ad una protezione elevata se usata correttamente;
- anello vaginale, inserito nella vagina e sostituito mensilmente, rilascia localmente gli ormoni. Il dosaggio ormonale risulta essere inferiore rispetto a quello della classica pillola anticoncezionale e, presentando minori effetti collaterali, viene spesso preferito ad altri metodi anticoncezionali;
- cerotto transdermico, il quale viene applicato sulla pelle e permette il rilascio costante degli ormoni, generalmente localizzati nello strato adesivo inferiore. Deve essere sostituito settimanalmente per tre settimane consecutive;

- minipillola, contraccettivo ormonale esclusivamente a base di progestinico, indicata per le donne che presentano effetti collaterali agli estrogeni o, ad esempio, durante l'allattamento.

Infine, i metodi di barriera includono:

- diaframma, un dispositivo in silicone o lattice inserito all'interno della vagina prima di un rapporto sessuale, il quale ricopre il collo dell'utero, impedendo l'ingresso degli spermatozoi;
- preservativo femminile, un cilindro sottile che copre cervice e vulva, offrendo protezione sia da gravidanze che da malattie sessualmente trasmissibili;
- spugna contraccettiva, dispositivo a barriera in poliuretano, di forma rotonda e a cuscinetto. Il dispositivo deve essere inumidito e poi posizionato in profondità nella vagina, dove agisce attraverso un duplice meccanismo: fornisce una barriera fisica per bloccare l'ingresso degli spermatozoi nell'utero e rilascia continuamente uno spermicida chimico.

## 2.3 Panoramica sui metodi contraccettivi maschili attuali

Lo sviluppo di metodi contraccettivi efficaci, sicuri e reversibili rappresenta una delle maggiori sfide e necessità insoddisfatte nell'ambito della salute riproduttiva globale. Storicamente, l'onere della pianificazione familiare è ricaduto prevalentemente sulle donne, con i metodi maschili attualmente disponibili limitati essenzialmente al preservativo e alla vasectomia.

Tuttavia, il crescente desiderio degli uomini di condividere la responsabilità contraccettiva, unito alla necessità di avere opzioni contraccettive più flessibili e reversibili, ha catalizzato un rinnovato e intenso sforzo di ricerca negli ultimi anni. La ricerca si concentra su due strategie principali per indurre l'infertilità reversibile: l'approccio ormonale, volto alla soppressione della spermatogenesi e l'approccio non-ormonale, mirato ad alterare la motilità o il transito degli spermatozoi.

Oggigiorno la contraccezione per gli uomini risulta essere confinata al preservativo e alla vasectomia.

Il preservativo maschile o “condom” rappresenta il metodo contraccettivo di barriera più tradizionale e riconosciuto per la prevenzione sia delle gravidanze che delle malattie sessualmente trasmissibili. La produzione di massa del preservativo, inizialmente in gomma cementata e successivamente in lattice liquido, è iniziata intorno al 1930. Attualmente, i preservativi sono prevalentemente realizzati in lattice o poliuretano. Il condom in lattice detiene una posizione unica tra i metodi contraccettivi reversibili, in quanto è l'unica opzione in grado di ridurre la trasmissione di un ampio spettro di malattie sessualmente trasmissibili, inclusi il virus dell'immunodeficienza umana HIV, la clamidia, la gonorrea, l'Herpes simplex, il Papillomavirus umano, la sifilide e il *Trichomonas*. Per gli individui con ipersensibilità al lattice, sono disponibili i preservativi in poliuretano<sup>44</sup>. Tuttavia, i trial clinici randomizzati e controllati

---

<sup>44</sup> Yeonhee Pyo, Ki Han Kwon. A review of various types of male contraception. *Journal of Men's Health*. 2024. 20(12);1-8.

hanno indicato che i modelli in poliuretano tendono ad essere leggermente meno efficaci rispetto al lattice, principalmente a causa del rischio di scivolamento e rottura, spesso dovuto ad una vestibilità meno aderente. Il principale limite del profilattico è correlato alla sua efficacia contraccettiva in condizioni di uso tipico: sebbene l'uso corretto e costante riduca il tasso di fallimento al 2%, l'efficacia nell'uso tipico, che include l'impiego improprio o incostante, è inferiore. Il tasso di fallimento, ossia di gravidanze indesiderate nel primo anno è infatti stimato al 13% con l'uso tipico. Il tasso di gravidanza per le coppie che utilizzano il condom come unico metodo, invece, si avvicina al 15- 20% annuo, con tassi potenzialmente più elevati nelle coppie giovani<sup>45</sup>.

Per quanto riguarda la vasectomia, quest'ultima è riconosciuta come metodo fondamentale per la pianificazione familiare, contribuendo a riequilibrare il carico contraccettivo tradizionalmente sproporzionato sulle donne e offrendo una valida opzione contraccettiva per gli uomini. La vasectomia è un intervento chirurgico ambulatoriale che funge da metodo contraccettivo maschile altamente efficace al fine di impedire in modo efficace il rilascio di spermatozoi. La tecnica NSV è ampiamente preferita nella pratica clinica grazie a numerosi vantaggi, tra cui una riduzione del dolore, una perdita ematica minore, un minor rischio di infezioni e un tempo operatorio più breve. La tecnica più diffusa è la tecnica senza bisturi o “no- scalpel technique”, sviluppata in Cina e che utilizza un'unica piccola puntura sulla linea mediana del rafe scrotale, minimizzando l'invasività dell'intervento. Il principale inconveniente della vasectomia è il ritardo nell'insorgenza dell'azoospermia. L'efficacia contraccettiva piena si stabilisce solo dopo circa quattro- cinque mesi dall'intervento poiché gli spermatozoi localizzati a valle del sito di interruzione sono ancora presenti nell'ejaculato. Un'altra problematica è sicuramente il dolore post-operatorio: sebbene la maggior parte del dolore acuto si risolva rapidamente, il 10- 15% degli uomini sottoposti a vasectomia manifesta un disagio testicolare cronico<sup>46</sup>. La vasectomia è indicata esclusivamente per gli uomini che non desiderano

---

<sup>45</sup> Amory JK. Development of Novel Male Contraceptives. Clin Transl Sci. 2020 Mar;13(2):228-237. doi: 10.1111/cts.12708. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31618525; PMCID: PMC7070810

<sup>46</sup> ibidem

figli, ma, nonostante questo requisito, circa il 3- 5% degli uomini che si sottopongono alla procedura richiede successivamente la reversione, spesso a causa di un nuovo matrimonio o della perdita di un figlio. Per tale motivo, alcuni urologi raccomandano la raccolta e la crioconservazione di un campione di seme prima dell'intervento, sebbene tale pratica non sia sufficientemente comune. La reversione chirurgica, denominata vasovasostomia, ripristina la fertilità nella maggior parte dei casi, ma il tasso di successo nel determinare una gravidanza varia a seconda del tempo trascorso dall'intervento originale. La reversibilità è compromessa, infatti, da due fattori principali: difficoltà tecniche, in quanto la pervietà dei dotti deferenti può non essere completamente ristabilita, specialmente se sono trascorsi più di otto anni dalla vasectomia, e fattori immunologici. Tra il 20 e il 30% degli uomini, difatti, rimane infertile a causa della produzione di anticorpi anti-spermatozoi. Per queste limitazioni, la vasectomia, quindi, non può essere raccomandata come un metodo contraccettivo pienamente reversibile<sup>47</sup>.

---

<sup>47</sup> John K. Amory, Male contraception, *Fertility and Sterility*, Volume 106, Issue 6, 2016, Pages 1303-1309, ISSN 0015-0282, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.036>

## 2.4 Il futuro della contraccezione maschile

Nonostante la crescente volontà da parte della popolazione maschile di assumere un ruolo più attivo nella pianificazione familiare, le opzioni contraccettive maschili reversibili ed efficaci rimangono limitate al preservativo e alla vasectomia. Tale disparità clinica ha stimolato, dunque, l'impegno nella ricerca e nello sviluppo di nuovi metodi contraccettivi maschili analoghi alle metodologie femminili di successo, quali le formulazioni orali a somministrazione giornaliera o i sistemi a lunga durata d'azione, come, ad esempio, iniezioni ed impianti.

Storicamente, lo sviluppo di metodi contraccettivi si è concentrato prevalentemente sulla popolazione femminile, basandosi sull'impiego di terapie ormonali. Tuttavia, i contraccettivi a base ormonale possono essere associati ad effetti collaterali significativi e ad una tollerabilità non ottimale, lasciando di fatto molte donne senza un'opzione contraccettiva sicura ed efficace. Lo sviluppo di un qualsiasi contraccettivo maschile basato sulla modulazione ormonale è considerato altrettanto problematico a causa del rischio potenziale di effetti collaterali associati all'alterazione della produzione di testosterone. Tale ormone è cruciale non solo per la funzione sessuale, ma anche per il mantenimento della massa ossea e muscolare, come precedentemente visto. Inoltre, l'effetto contraccettivo dell'azoospermia indotta da un composto ormonale richiede diversi mesi per manifestarsi pienamente e altrettanto tempo per la completa reversione della fertilità. Pertanto, oggi la ricerca si sta orientando verso alternative che non agiscano sull'equilibrio ormonale sistemico<sup>48</sup>.

L'identificazione di un nuovo agente contraccettivo maschile efficace e accolto positivamente dal pubblico globale deve soddisfare una serie di criteri clinici,

---

<sup>48</sup> Neil R. Norcross, Irene Georgiou, Zoe C. Johnston, Franz S. Gruber, Jason R. Swedlow, Kevin D. Read, Christopher LR. Barratt, Ian H. Gilbert, Male contraceptive development: A medicinal chemistry perspective, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 243, 2022, 114709, SSN 0223-5234, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114709>

farmacologici ed economici essenziali. Idealmente, il contraccettivo dovrebbe possedere le seguenti caratteristiche:

- modalità di somministrazione: preferibilmente sviluppato in una formulazione orale per massimizzare la facilità di assunzione e l'aderenza. La frequenza di dosaggio ideale sarebbe una volta al giorno, o preferibilmente, ad intervalli meno ravvicinati;
- efficacia e reversibilità: il meccanismo d'azione deve garantire un esordio rapido o immediato dell'effetto contraccettivo ed essere completamente e prontamente reversibile alla sospensione;
- profilo di sicurezza e tollerabilità: è imperativo che il farmaco sia altamente tollerato, associato a effetti collaterali minimi e che non sia teratogeno. Il profilo farmacologico deve inoltre escludere interazioni clinicamente significative con altri farmaci;
- stabilità ed accessibilità: dal punto di vista della distribuzione e della praticità logistica, il composto deve risultare chimicamente stabile a temperatura ambiente e in condizioni di umidità variabili. Infine, un basso costo di produzione risulta cruciale, in particolare per garantirne l'ampia diffusione e l'accesso nei Paesi a basso e medio reddito.

Questi requisiti definiscono, quindi, la complessa roadmap che la ricerca sui contraccettivi maschili sta attualmente seguendo.

#### **2.4.1 Contraccezione ormonale maschile**

Nonostante numerosi studi abbiano esplorato diverse combinazioni di progestinici e androgeni e alcune sperimentazioni su larga scala abbiano dimostrato un'elevata efficacia, finora nessun prodotto ormonale maschile destinato alla contraccezione ha ottenuto l'approvazione per la commercializzazione, principalmente a causa di problemi di sicurezza e tollerabilità<sup>49</sup>.

---

<sup>49</sup> Sitruk-Ware R. Wang C., Contraceptive methods for men: an unmet need, *GREM Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism* (2024); Volume 4 - 2/2023:092-096 doi: 10.53260/grem.234027

In primo luogo, è stato effettuato uno studio in doppio cieco, multicentrico e controllato con placebo, frutto della collaborazione tra due aziende farmaceutiche, che ha valutato l'associazione di un impianto sottocutaneo di etonogestrel e iniezioni di testosterone undecanoato. Sono stati arruolati 354 uomini sani, assegnati a ricevere un impianto di etonogestrel a basso o alto rilascio combinato con iniezioni intramuscolari di testosterone undecanoato, oppure un impianto e delle iniezioni placebo. La soppressione della spermatogenesi, definita come concentrazione spermatica, è stata raggiunta alla sedicesima settimana nell'89% dei soggetti. Tale soppressione si è mantenuta fino al termine del trattamento nel 91% degli uomini, con un tempo medio di reversibilità di azione di quindici settimane. Il trattamento è risultato generalmente ben tollerato, tuttavia, i gruppi di trattamento attivo hanno riportato eventi avversi come aumento di peso, alterazioni dell'umore, acne, sudorazione e variazioni della libido con maggiore frequenza rispetto al gruppo placebo. Successivamente, è stato effettuato un secondo studio prospettico e multicentrico condotto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, il quale presentava come obiettivo la valutazione dell'efficacia di iniezioni intramuscolari di noretisterone enantato combinate con 200 mg di testosterone undecanoato, somministrate ogni otto settimane. Lo studio ha coinvolto 320 uomini sani dai diciotto ai quarantacinque anni e le loro partner. Il 95,9% dei partecipanti ha raggiunto la soppressione spermatica entro ventiquattro settimane dall'inizio del trattamento. La reversibilità della soppressione della spermatogenesi è stata del 94,8% dopo 52 settimane di recupero. Gli eventi avversi più comuni includevano acne, dolore al sito di iniezione, aumento della libido e disturbi dell'umore<sup>50</sup>. Nonostante l'elevata efficacia contraccettiva e la reversibilità quasi completa, l'alta frequenza di disturbi dell'umore di intensità lieve- moderata ha portato alla raccomandazione, da parte di un comitato di revisione della sicurezza esterno, di interrompere prematuramente lo studio, il quale, quindi, non è proseguito.

---

<sup>50</sup> Sitruk-Ware R.Wang C., Contraceptive methods for men: an unmet need, *GREM Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism* (2024); Volume 4 - 2/2023:092-096 doi: 10.53260/grem.234027

Per quanto riguarda le formulazioni transdermiche di testosterone, invece, la ricerca sostenuta finora ha focalizzato la sua attenzione su un innovativo gel transdermico combinato. Questa formulazione associa un progestinico di nuova generazione, l'acetato di segesterone, noto anche come Nestorone®, al testosterone, con l'obiettivo di inibire la produzione di spermatozoi. Rispetto ad iniezioni e impianti, il gel transdermico NES/ T offre il potenziale per una maggiore autonomia dell'utilizzatore e un minore disagio, con l'ulteriore vantaggio di dosi fisiologiche di androgeni e pochi effetti collaterali. Un ampio studio internazionale in fase clinica 2b sull'efficacia contraccettiva e la sicurezza del gel transdermico NES/ T è attualmente in corso, mentre studi clinici iniziali volti a definire il dosaggio hanno già dimostrato un'elevata efficacia nella soppressione delle gonadotropine e della spermatogenesi. La maggior parte degli uomini ha trovato i prodotti transdermici facili da usare, integrando l'applicazione quotidiana del gel nella propria routine. I risultati preliminari indicano che il prodotto è molto efficace e ben accettato da parte di entrambi i partner. Lo studio risulta essere tuttora in corso<sup>51</sup>.

#### **2.4.2 Contraccezione non ormonale maschile**

In riferimento allo sviluppo di contraccettivi non-ormonali per gli uomini, la ricerca attuale si concentra sull'identificazione di nuove molecole in grado di bloccare funzioni specifiche essenziali per la fertilità maschile. L'obiettivo primario è sviluppare farmaci che possano accendere o spegnere selettivamente dei bersagli molecolari specifici, inducendo l'incapacità dello spermatozoo di fondersi con l'ovulo o di completare la maturazione necessaria per la fecondazione<sup>52</sup>. Questi approcci non-ormonali presentano il vantaggio fondamentale di non interferire con il sistema endocrino dell'organismo: essi potrebbero offrire un meccanismo d'azione più rapido nella soppressione della

---

<sup>51</sup> Sitruk-Ware R. Wang C., Contraceptive methods for men: an unmet need, *GREM Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism* (2024); Volume 4 - 2/2023:092-096 doi: 10.53260/grem.234027

<sup>52</sup>ibidem

funzione spermatica, superando i metodi ormonali che necessitano di diverse settimane per raggiungere la soppressione efficace degli spermatozoi<sup>53</sup>.

Tra le diverse strategie in fase di studio, la pillola anticoncezionale maschile non-ormonale emerge come il candidato prediletto su cui la ricerca clinica sta attualmente focalizzando maggiore attenzione. Questo approccio promette di offrire un metodo reversibile, auto-somministrato e con un profilo di effetti collaterali significativamente ridotto, accelerando al contempo l'effetto contraccettivo rispetto ai regimi ormonali.

---

<sup>53</sup> Sitruk-Ware R.Wang C., Contraceptive methods for men: an unmet need, *GREM Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism* (2024); Volume 4 - 2/2023:092-096 doi: 10.53260/grem.234027

### 3. La pillola anticoncezionale maschile

#### 3.1 Contesto storico- scientifico della ricerca

La gravidanza è il risultato dell'interazione sessuale tra due individui: di conseguenza, la prevenzione di una gravidanza non desiderata si configura come un comportamento preventivo congiunto che si realizza attraverso azioni specifiche di genere e l'impiego di metodi contraccettivi mirati al genere, il tutto all'interno di uno specifico contesto socioculturale.

Questo contesto socioculturale definisce il quadro entro cui si sviluppano i comportamenti di genere e stabilisce la disponibilità dei metodi contraccettivi specifici. Nel corso della storia della contraccezione, diversi modelli di pratica contraccettiva si sono evoluti, passando da un modello patriarcale a quello dell'emancipazione femminile, generando di volta in volta diversi equilibri e squilibri tra queste due componenti fondamentali. È dunque indispensabile che non solo le responsabilità riproduttive, ma anche le opzioni contraccettive, siano il più possibile bilanciate tra i due sessi coinvolti nella riproduzione<sup>54</sup>.

La prevenzione di una gravidanza non desiderata può essere attuata attraverso diversi comportamenti specifici per genere, ciascuno basato sulla fisiologia riproduttiva maschile e femminile. Si possono distinguere tre principali tipi di approcci preventivi:

- utilizzo di metodi maschili specifici, che spaziano dal coito interrotto e il preservativo fino alla vasectomia. Questi metodi mostrano ampie differenze in termini di efficacia e, generalmente, comportano rischi molto bassi per la salute;
- utilizzo di metodi femminili specifici: la partner può utilizzare uno dei numerosi metodi contraccettivi specifici per il suo genere. Tali metodi presentano variazioni significative in termini di efficacia, rischi per la salute e potenziali effetti collaterali;

---

<sup>54</sup>Johannes Bitzer, Male contraception – Part of gender medicine and reproductive rights of men, *Contraception*, Volume 145, 2025, 110734, ISSN 0010-7824, <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2024.110734>.

- uso combinato di metodi: entrambi i partner utilizzano contemporaneamente i rispettivi metodi contraccettivi specifici per genere.

La pratica contraccettiva è intrinsecamente radicata in un contesto socioculturale individuale che influenza in modo determinante la scelta e l'attuazione della contraccezione. Una componente essenziale di questo quadro socioculturale è il diritto di prendere decisioni riproduttive, il quale si compone di tre elementi fondamentali: i primi due elementi sono rilevanti per entrambi i generi, mentre il terzo riveste un'importanza particolarmente elevata per le donne. I diritti riproduttivi si fondano, quindi, su tre principi cardine:

- diritto alla riproduzione, secondo il quale l'individuo ha il diritto inalienabile di scegliere se procreare o meno;
- diritto di scelta metodologica, secondo cui l'individuo ha la libertà di scegliere il proprio metodo contraccettivo preferito;
- diritto decisionale sulla gravidanza, per il quale l'individuo può decidere se portare avanti o interrompere una gravidanza non desiderata.

La principale sfida inerente alla contraccezione, intesa sia come diritto che, come comportamento riproduttivo, risiede nel fatto che essa costituisce, almeno allo stato attuale, una pratica preventiva congiunta, la quale coinvolge due individui. Entrambi i partner detengono il diritto di deliberare sui propri obiettivi riproduttivi, il diritto di scegliere un metodo che si allinei al meglio con il loro profilo biopsicosociale individuale, e il diritto di realizzare tali obiettivi mantenendo un buono stato di salute e un'elevata qualità della vita<sup>55</sup>.

---

<sup>55</sup> Johannes Bitzer, Male contraception – Part of gender medicine and reproductive rights of men, *Contraception*, Volume 145, 2025, 110734, ISSN 0010-7824, <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2024.110734>

### 3.1.1 Modelli socioculturali nella storia della contraccezione

Analizzando la storia della contraccezione come pratica sociale, è possibile distinguere due modelli principali che, pur presentando alcune sovrapposizioni, possiedono caratteristiche distintive fondamentali.

#### 1. Il modello patriarcale

In questo modello l'uomo detiene il potere decisionale esclusivo riguardo alla riproduzione o alla prevenzione della gravidanza da parte della donna. Se l'uomo decide che una gravidanza è indesiderata, egli utilizza un metodo contraccettivo maschile o concede alla donna di utilizzarne uno specifico per il suo genere. Le caratteristiche distintive di questo modello includono l'esclusività decisionale maschile, in quanto l'uomo possiede l'autorità assoluta sulla decisione riproduttiva e la marginalizzazione della donna, poiché la donna è esclusa dalla decisione sulla riproduzione e la sua salute non è una considerazione prioritaria. Alla donna, dunque, viene imposto l'intero onere della riproduzione senza essere coinvolta nel processo decisionale. Questo modello ha dominato la società per decenni in Europa ed è tuttora prevalente in molte regioni del mondo. Le radici socioculturali di tale modello possono essere ricondotte alla storia della misoginia, intesa come la sistematica oppressione socioculturale delle donne, le quali vengono considerate non solo inferiori e di minor valore, ma anche potenzialmente pericolose o distruttive per l'ordine sociale<sup>56</sup>.

Con lo sviluppo della contraccezione ormonale e di altri metodi contraccettivi efficaci, le donne hanno progressivamente ottenuto maggiore accesso a strumenti che hanno permesso loro di esercitare un'autonomia decisionale sulla riproduzione. Tali processi e interventi hanno condotto all'insorgenza di un

---

<sup>56</sup> Johannes Bitzer, Male contraception – Part of gender medicine and reproductive rights of men, *Contraception*, Volume 145, 2025, 110734, ISSN 0010-7824, <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2024.110734>

nuovo modello di pratica contraccettiva incentrato sui diritti riproduttivi delle donne di decidere e di accedere a tutti i metodi di contraccezione disponibili<sup>57</sup>.

## 2. Il modello di emancipazione femminile

In questo modello, sebbene l'uomo possa ancora manifestare il desiderio o prendere decisioni personali sulla possibilità di una gravidanza o sulla necessità di prevenirla, la decisione finale spetta alla donna. Indipendentemente dall'opinione del partner maschile, la donna che desidera evitare una gravidanza ha accesso a metodi contraccettivi efficaci. Le caratteristiche principali di questo modello sono:

- il pieno diritto riproduttivo femminile, secondo cui la donna esercita il completo diritto decisionale sulla propria riproduzione;
- l'autonomia contraccettiva, la quale permette alla donna di decidere in autonomia il metodo contraccettivo da utilizzare;
- l'assunzione dei rischi, poiché è la donna che si assume interamente i rischi di fallimento del metodo, oltre ai rischi per la salute e agli effetti collaterali specifici del contraccettivo scelto;
- la partecipazione maschile facoltativa, in quanto l'uomo può partecipare alla decisione e utilizzare i metodi contraccettivi specifici per il suo genere che presentano diversi profili di efficacia e rischio;
- la possibilità di rinuncia maschile, poiché l'uomo ha la facoltà di rinunciare alla propria responsabilità e al diritto riproduttivo, delegando la contraccezione alla donna e, di conseguenza, evitando qualsiasi rischio per la salute correlato all'uso di contraccettivi.

Questo modello ha rappresentato un significativo progresso per la salute riproduttiva e sessuale delle donne e ha contribuito alla riduzione globale delle

---

<sup>57</sup> Johannes Bitzer, Male contraception – Part of gender medicine and reproductive rights of men, *Contraception*, Volume 145, 2025, 110734, ISSN 0010-7824, <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2024.110734>

gravidezze non desiderate, con importanti implicazioni socioeconomiche e politiche<sup>58</sup>.

### 3. Nuove prospettive: il modello collaborativo

Il modello collaborativo si fonda sulla concezione della contraccezione come una "pratica preventiva congiunta" che coinvolge pienamente entrambi gli individui della coppia.

Le sue caratteristiche distintive sono:

- decisione congiunta: i partner prendono insieme le decisioni sulla contraccezione e sul desiderio di una gravidanza;
- ampia scelta metodologica: ogni partner ha la possibilità di scegliere tra una gamma più ampia di metodi contraccettivi, aumentando la probabilità di trovare la soluzione ottimale in base al profilo individuale;
- accordo informato: i partner concordano sul metodo utilizzato da ciascuno, basando la loro scelta su informazioni scientifiche e dati di efficacia;
- integrazione con la pianificazione familiare: la pratica contraccettiva risulta strettamente integrata con la pianificazione familiare, la quale assume un'importanza crescente e condivisa.

Per consentire a donne e uomini di collaborare attivamente nella pianificazione familiare, è essenziale che i progressi ottenuti finora nello sviluppo dei metodi contraccettivi femminili e il loro impatto sui diritti e sulla salute riproduttiva delle donne siano ampliati attraverso sforzi concertati a livello scientifico, sociopolitico e culturale. È evidente che l'incremento di metodi contraccettivi maschili reversibili e affidabili accelererebbe la piena realizzazione di questo modello<sup>59</sup>. La disponibilità di opzioni maschili permetterebbe alla coppia di mantenere un dialogo continuo sulla pianificazione familiare e sui metodi da adottare, promuovendo una maggiore consapevolezza della responsabilità

---

<sup>58</sup>Johannes Bitzer, Male contraception – Part of gender medicine and reproductive rights of men, *Contraception*, Volume 145, 2025, 110734, ISSN 0010-7824, <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2024.110734>

<sup>59</sup> ibidem

condivisa. A livello sociopolitico e culturale, la disponibilità di metodi contraccettivi per l'uomo sosterebbe l'instaurazione di una società basata sull'uguaglianza di genere, contrastando efficacemente i concetti patriarcali residui<sup>60</sup>.

Lo sviluppo di contraccettivi maschili efficaci è, pertanto, un investimento cruciale per un futuro migliore in termini di medicina di genere ed equità sociale, rappresentando un mezzo fondamentale per integrare il modello di emancipazione femminile con il modello collaborativo in cui i due individui prendono congiuntamente decisioni sulla riproduzione<sup>61</sup>.

---

<sup>60</sup> Johannes Bitzer, Male contraception – Part of gender medicine and reproductive rights of men, *Contraception*, Volume 145, 2025, 110734, ISSN 0010-7824, <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2024.110734>

<sup>61</sup> *ibidem*

### 3.2 YCT-529: la pillola anticoncezionale maschile non ormonale

YourChoice Therapeutics (YCT) è un'azienda biotecnologica fondata tra il 2017 e il 2018 con sede a Berkeley, in California- USA, la quale si sta concentrando sullo sviluppo di prodotti per la pianificazione familiare non ormonali. La loro ricerca è particolarmente incentrata su un composto in fase di sperimentazione clinica: YCT- 529, la prima pillola contraccettiva orale reversibile destinata agli uomini.

Studi di genetica condotti sui modelli murini hanno dimostrato che la carenza del recettore alfa dell'acido retinoico  $RAR\alpha$  induce infertilità maschile senza compromettere la vitalità generale dell'organismo: questo dato suggerisce che l'inibizione farmacologica di tale recettore costituisce una strategia contraccettiva non-ormonale perseguibile. Questa prospettiva ha guidato la ricerca verso l'utilizzo di approcci sperimentali volti allo sviluppo di antagonisti selettivi di  $RAR\alpha$  per la contraccezione maschile<sup>62</sup>.

La ricerca di antagonisti specifici per  $RAR\alpha$  ha portato, quindi, alla sintesi di YCT- 529, un composto caratterizzato da elevata potenza e selettività per il recettore  $RAR\alpha$ , oltre che un profilo farmacocinetico favorevole. YCT-529 ha dimostrato un'eccellente efficacia *in vivo* nell'inibire la spermatogenesi e nell'indurre infertilità nei topi, con il completo recupero della fertilità in seguito all'interruzione del trattamento. Attualmente, YCT- 529 è in fase di sviluppo clinico avanzato come principale candidato per la contraccezione orale maschile<sup>63</sup>.

---

<sup>62</sup> Shi R, Wolgemuth DJ, Georg GI. Development of the retinoic acid receptor alpha-specific antagonist YCT-529 for male contraception: A brief review. *Contraception*. 2025 May; 145:110809. doi: 10.1016/j.contraception.2024.110809. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39756562; PMCID: PMC11993348

<sup>63</sup> *ibidem*

### 3.2.1 L'acido retinoico e il recettore RAR $\alpha$ come bersaglio specifico per la contraccezione maschile

La vitamina A è da tempo riconosciuta come un micronutriente essenziale, la cui carenza dietetica è storicamente associata a gravi problemi di salute, tra cui un aumento del rischio di infezioni, ritardo della crescita e patologie oculari come la cecità notturna e la xerofthalmia. Di particolare interesse per la contraccezione, la carenza di Vitamina A risulta anche essere correlata a disfunzioni della salute riproduttiva. Già a partire dal 1920, è stata stabilita la correlazione tra carenza dietetica di vitamina A e sterilità maschile nei roditori, a causa di una compromissione della spermatogenesi<sup>64</sup>.

La vitamina A, o retinolo, assunta con la dieta è sottoposta a dei processi metabolici sequenziali che costituiscono la complessa via di segnalazione dei retinoidi. Inizialmente, enzimi come le alcol deidrogenasi citosoliche e le retinolo deidrogenasi microsomiali convertono il retinolo in retinaldeide: quest'ultima viene poi ulteriormente ossidata da tre diverse retinaldeide deidrogenasi (RALDH1, RALDH2 e RALDH3) per produrre l'acido retinoico all- trans (ATRA) o l'acido retinoico 9-cis. Questi metaboliti retinoidi svolgono la loro funzione intracellulare legandosi ai fattori nucleari noti come recettori dell'acido retinoico (RARs) o recettori X dei retinoidi (RXRs), i quali comprendono famiglie di isoforme designate come  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ <sup>65</sup>.

L'importanza del recettore alfa dell'acido retinoico RAR $\alpha$  per la spermatogenesi è stata dimostrata inequivocabilmente tramite studi di ablazione genetica: i topi con deficit di RAR $\alpha$  riescono a vivere, ma i maschi risultano sterili. I testicoli di questi topi deficienti mostrano anomalie nella spermatogenesi,

---

<sup>64</sup> Shi R, Wolgemuth DJ, Georg GI. Development of the retinoic acid receptor alpha-specific antagonist YCT-529 for male contraception: A brief review. *Contraception*. 2025 May; 145:110809. doi: 10.1016/j.contraception.2024.110809. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39756562; PMCID: PMC11993348

<sup>65</sup> ibidem

principalmente concentrate negli stadi del ciclo dell'epitelio seminifero in cui avviene il picco di espressione di RAR $\alpha$ <sup>66</sup>.

Tra le alterazioni più rilevanti si osservano un arresto temporaneo degli spermatidi allo stadio otto- nove durante la prima ondata di spermatogenesi, un ritardo nello sviluppo degli spermatociti preleptotene- leptotene (PL/L) nella seconda ondata e il loro accumulo nella terza, difetti nella proliferazione delle cellule germinali, aumento dell'apoptosi negli spermatidi in allungamento, orientamento anomalo degli spermatidi rispetto al lume e difetti nella spermiazione, ovvero il rilascio degli spermatozoi, nello stadio otto. Sebbene l'analisi dell'ablazione genetica fornisca una prova inconfutabile del ruolo essenziale e specifico di RAR $\alpha$  nella fertilità maschile, rendendolo un bersaglio essenziale per indurre sterilità, la natura irreversibile della delezione genetica rende tale approccio non idoneo per un contraccettivo maschile. Per tale motivo, la ricerca si è orientata verso approcci farmacologici che utilizzano antagonisti dei recettori dei retinoidi per inibire in modo reversibile la funzione di RAR $\alpha$  durante la spermatogenesi<sup>67</sup>.

### 3.2.2 Sperimentazione iniziale con antagonisti *pan*-RAR

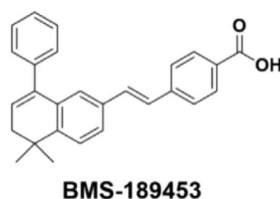
Il composto BMS-189453, un antagonista *pan*-RAR che agisce su RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  e RAR $\gamma$  è stato inizialmente classificato come una tossina testicolare a causa della significativa degenerazione testicolare indotta nei ratti adulti. Gli studi successivi hanno esplorato l'effetto di BMS-189453, una molecola bioattiva per via orale, sull'inibizione della spermatogenesi<sup>68</sup>.

---

<sup>66</sup> Shi R, Wolgemuth DJ, Georg GI. Development of the retinoic acid receptor alpha-specific antagonist YCT-529 for male contraception: A brief review. *Contraception*. 2025 May; 145:110809. doi: 10.1016/j.contraception.2024.110809. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39756562; PMCID: PMC11993348

<sup>67</sup> *ibidem*

<sup>68</sup> *ibidem*



*Figura 2- Struttura chimica di BMS-189453*

La somministrazione orale di 5 mg/ kg per sette giorni nei topi ha causato interruzioni immediate nella spermiogenesi, in particolare il fallimento del rilascio e della traslocazione degli spermatidi. Gli effetti avversi su diversi stadi della differenziazione delle cellule germinali sono stati osservati entro un mese: tali effetti erano specifici per i testicoli, senza effetti collaterali sistemici né alterazioni nei livelli di testosterone. Inoltre, l'inibizione della fertilità è risultata reversibile, come dimostrato dalla prole sana generata dai maschi recuperati. Ulteriori studi hanno successivamente stabilito che l'infertilità poteva essere indotta con dosi inferiori, circa 1 mg/ kg, raggiungendo il 100% di sterilità alla fine del trattamento, seguita da un rapido recupero della spermatogenesi. Le anomalie testicolari osservate erano analoghe a quelle riscontrate nei topi deficienti di RAR $\alpha$ <sup>69</sup>.

### **3.2.3 Sviluppo di antagonisti selettivi: YCT-529**

Dato che i dati genetici indicavano RAR $\alpha$  come il recettore essenziale per la regolazione della spermatogenesi, si è tentato di utilizzare gli antagonisti selettivi di RAR $\alpha$  disponibili. Tuttavia, la loro somministrazione orale non ha prodotto una significativa inibizione della spermatogenesi, probabilmente a causa di una scarsa biodisponibilità. Si è quindi reso necessario lo sviluppo di

---

<sup>69</sup> Shi R, Wolgemuth DJ, Georg GI. Development of the retinoic acid receptor alpha-specific antagonist YCT-529 for male contraception: A brief review. *Contraception*. 2025 May; 145:110809. doi: 10.1016/j.contraception.2024.110809. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39756562; PMCID: PMC11993348.

un nuovo antagonista selettivo di RAR $\alpha$  specificamente progettato per l'attività orale e destinato alla contraccezione maschile<sup>70</sup>.

La funzione dei recettori RAR, proteine nucleari che regolano l'espressione genica, si basa sul legame con co-attivatori. Il legame dell'acido retinoico o dei suoi analoghi al dominio di legame del ligando di RAR induce un cambiamento conformazionale nell'elica12 (H12), facilitando il reclutamento del co-attivatore. La strategia per creare antagonisti prevede l'introduzione di un ingombro sterico sull'agonista, che sposta l'H12 in una conformazione inattiva, inibendo il legame del co-attivatore. Sfruttando le somiglianze strutturali tra i tre sottotipi RAR, è stata identificata la serina 232 in RAR $\alpha$ , assente in RAR $\beta$  e RAR $\gamma$ . L'introduzione di un donatore di legame a idrogeno nei retinoidi sintetici permette di interagire specificamente con la serina 232, garantendo la selettività per RAR $\alpha$ . Il design di YCT-529 si basa, quindi, su questo principio, combinando un anello idrofobico che mima l'acido retinoico, un ingombro sterico per indurre antagonismo e un linker con donatore di legame idrogeno per il riconoscimento selettivo di RAR $\alpha$ <sup>71</sup>.

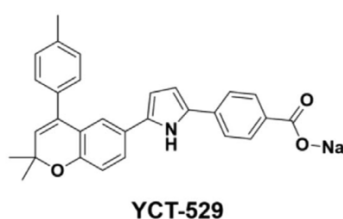


Figura 3- Struttura chimica di YCT-529

Il meccanismo d'azione di YCT-529 si basa sull'inibizione selettiva del recettore alfa dell'acido retinoico RAR $\alpha$ : YCT-529 agisce, infatti, come antagonista selettivo di tale recettore. L'acido retinoico, metabolita attivo della vitamina A, è un segnale cruciale per lo sviluppo e la differenziazione delle cellule germinali maschili durante la spermatogenesi, processo che avviene all'interno dei

---

<sup>70</sup> Shi R, Wolgemuth DJ, Georg GI. Development of the retinoic acid receptor alpha-specific antagonist YCT-529 for male contraception: A brief review. *Contraception*. 2025 May; 145:110809. doi: 10.1016/j.contraception.2024.110809. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39756562; PMCID: PMC11993348.

<sup>71</sup> ibidem

testicoli. RAR $\alpha$  è un recettore nucleare che, legandosi all'acido retinoico, avvia una cascata di cambiamenti nell'espressione genica necessaria per la corretta produzione e maturazione dello sperma. YCT-529 si lega al recettore RAR $\alpha$ , bloccando il legame con il suo ligando naturale, l'acido retinoico. Inibendo questo legame, il farmaco disattiva la via di segnalazione necessaria per la spermatogenesi: il processo di sviluppo degli spermatozoi è quindi interrotto, portando ad una significativa riduzione della conta spermatica, inducendo temporanea infertilità<sup>72</sup>.

Essendo un antagonista selettivo di un recettore specifico nella via della vitamina A, YCT-529 non interferisce con gli ormoni sessuali maschili, come il testosterone e gli ormoni gonadotropici FSH e LH. Questo è il motivo principale per cui ci si aspetta che abbia meno effetti collaterali rispetto ai contraccettivi ormonali, a cui si associano solitamente sbalzi d'umore, acne e variazioni della libido. Studi preclinici su topi e primati non umani hanno dimostrato, inoltre, che l'effetto contraccettivo di YCT-529 è completamente reversibile. La fertilità, di fatto, viene ripristinata dopo l'interruzione del trattamento entro poche settimane o mesi<sup>73</sup>.

---

<sup>72</sup> Shi R, Wolgemuth DJ, Georg GI. Development of the retinoic acid receptor alpha-specific antagonist YCT-529 for male contraception: A brief review. *Contraception*. 2025 May; 145:110809. doi: 10.1016/j.contraception.2024.110809. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39756562; PMCID: PMC11993348.

<sup>73</sup> *ibidem*

### 3.3 YCT-529: il processo di sviluppo del farmaco

Lo sviluppo di un farmaco inizia tipicamente con l'identificazione del bersaglio farmacologico attraverso screening biochimici e/ o genetici. Questi approcci possono convalidare potenziali bersagli contraccettivi o fornire prove che la modulazione del bersaglio selezionato possa indurre infertilità. Tuttavia, l'identificazione di un bersaglio farmacologicamente aggredibile (*druggable target*) è solo il primo passo di un processo che dista molti anni dalla sperimentazione sull'uomo. Ciò è dovuto alla presenza di numerose "valli della morte" (*valleys of death*), ovvero fasi critiche dello sviluppo farmacologico in cui candidati promettenti incontrano significativi ostacoli finanziari e scientifici che spesso portano al loro abbandono prima di raggiungere il mercato. Ancora prima di giungere alla fase di sviluppo di un vero e proprio candidato farmaco, il processo di identificazione dei composti che interagiscono con il bersaglio è rischioso: ad esempio, può non essere possibile identificare composti adatti che si leghino al bersaglio con la potenza richiesta, oppure i composti identificati potrebbero sollevare preoccupazioni per la sicurezza a causa di gravi effetti collaterali. Il successo nei modelli animali non garantisce la traslazione sull'uomo e, sebbene i modelli animali rappresentino l'approccio più ampiamente accessibile e traducibile per la valutazione di sicurezza ed efficacia, gli studi in vivo possono essere costosi e lunghi. In media, sono necessari dai sei agli otto anni affinché un candidato farmaco con risultati eccellenti ottenuti sia nei roditori che nei primati possa raccogliere tutti i dati richiesti dalla FDA per la presentazione di una domanda di Investigational New Drug (IND), propedeutica all'avvio degli studi clinici sull'uomo. Pertanto, l'identificazione di un bersaglio farmacologico o di un composto promettente rappresenta solo l'inizio del lungo processo di sviluppo di un farmaco<sup>74</sup>.

---

<sup>74</sup> Nickels L, Yan W. Nonhormonal Male Contraceptive Development-Strategies for Progress. *Pharmacol Rev.* 2023 Dec 15;76(1):37-48. doi: 10.1124/pharmrev.122.000787. PMID: 38101934; PMCID: PMC10759220.

### 3.3.1 Fasi dello sviluppo di un farmaco

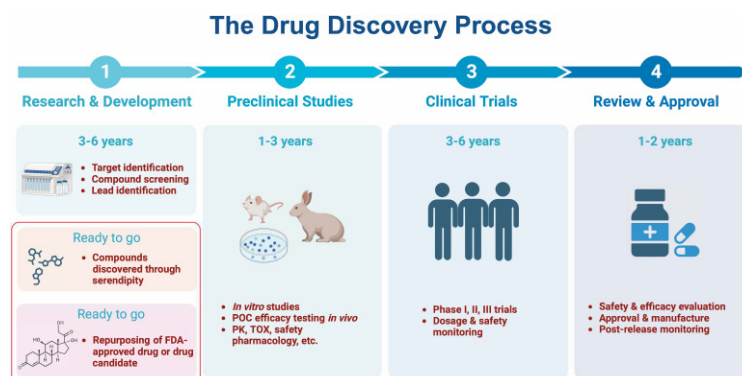


Figura 4- Le fasi di sviluppo di un farmaco. Nickels L, Yan W. "Nonhormonal Male Contraceptive Development-Strategies for Progress. *Pharmacol Rev.*" 2023 Dec 15.

Il processo di sviluppo di un farmaco risulta essere universale e si articola in quattro diverse fasi.

#### I. Fase 1- Drug discovery and development

La fase iniziale di scoperta nello sviluppo di un farmaco è il momento in cui vengono generate le ipotesi e identificate le molecole candidate. I ricercatori individuano nuove opportunità terapeutiche: in questa fase preliminare, migliaia di composti possono essere considerati come potenziali candidati per lo sviluppo di un trattamento medico. Tuttavia, dopo i test iniziali, solo un numero esiguo di molecole risulta sufficientemente promettente da giustificare studi approfonditi. Una volta che i ricercatori hanno identificato un composto promettente per lo sviluppo, questi ultimi conducono una serie di esperimenti approfonditi per raccogliere informazioni critiche sul profilo del farmaco<sup>75</sup>. Le aree di indagine principali in questa fase includono la farmacocinetica, i potenziali benefici terapeutici e il preciso meccanismo d'azione della molecola, il miglior dosaggio e la via di somministrazione più efficace, gli effetti collaterali, le possibili interazioni con altri trattamenti e medicinali, l'efficacia del farmaco rispetto a trattamenti analoghi esistenti e come il farmaco può agire

<sup>75</sup> FDA, <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>, 2018

in modo differente in specifici gruppi di popolazione, ad esempio, per genere, etnia o razza.

## II. Fase 2- Sperimentazione preclinica

Prima di procedere alla sperimentazione di un farmaco sull'uomo, i ricercatori sono obbligati a determinare se il composto abbia il potenziale di causare danni importanti, noti come tossicità. La ricerca preclinica si articola in due tipologie principali di studi: *in vitro*, condotti su cellule o tessuti in ambiente controllato e *in vivo*, condotti su modelli animali. Generalmente, gli studi preclinici non vengono condotti su larga scala, ma, tuttavia, essi devono necessariamente fornire informazioni dettagliate sui regimi di dosaggio e sui livelli di tossicità. Al termine della fase preclinica, i ricercatori analizzano attentamente i risultati ottenuti e stabiliscono se il candidato farmaco sia sufficientemente sicuro per procedere con la sperimentazione clinica sull'uomo.

## III. Fase 3- Sperimentazione clinica

La ricerca clinica si riferisce agli studi, o *trial*, condotti direttamente sulle persone. Durante la progettazione dello studio clinico, gli sviluppatori definiscono gli obiettivi specifici per ciascuna delle diverse fasi della ricerca clinica. I ricercatori progettano i *trial* clinici con l'obiettivo di rispondere a specifiche domande di ricerca relative a un prodotto medico. Questi *trial* seguono un piano di studio dettagliato, noto come protocollo, sviluppato dal ricercatore o dall'azienda produttrice. Prima dell'inizio di un *trial* clinico, i dati pregressi sul farmaco vengono esaminati per formulare domande e obiettivi di ricerca precisi<sup>76</sup>. Si definiscono, quindi, i seguenti parametri chiave: il criterio di selezione, ossia chi può partecipare allo studio, la dimensione del campione, ovvero il numero di partecipanti allo studio, la durata complessiva dello studio, l'eventuale inclusione di un gruppo di controllo e l'adozione di altre metodologie per limitare i bias di ricerca, la modalità di somministrazione del farmaco ai pazienti e il dosaggio, le valutazioni e la raccolta dei dati e il metodo

---

<sup>76</sup> FDA, <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>, 2018

di analisi dati stessi. I *trial* clinici seguono una progressione seriale e tipica, partendo dalle fasi iniziali su piccola scala (Fase I) fino alle fasi su larga scala e più avanzate (Fase III). Ognuna di queste fasi presenta degli obiettivi precisi, come, ad esempio, l'individuazione di un dosaggio ottimale, l'efficacia e gli effetti collaterali del farmaco con il conseguente monitoraggio di questi ultimi<sup>77</sup>.

---

<sup>77</sup> FDA, <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>, 2018

### 3.3.2 YCT-529: sperimentazione preclinica su topi

Per determinare la capacità di YCT-529 di inibire la spermatogenesi *in vivo*, è stato condotto uno studio pilota su topi maschi adulti trattati con 10 mg/ kg/ die di farmaco somministrato per via orale per due settimane. Un giorno dopo la cessazione del trattamento farmacologico, si è osservata una diminuzione della conta spermatica nell'epididimo caudale, benché il peso complessivo dei testicoli non fosse significativamente ridotto. L'analisi istologica ha rivelato una riduzione del numero di spermatozoi e lo sfaldamento delle cellule germinali nell'epididimo, oltre ad un fallimento nel rilascio e nella traslocazione degli spermatidi nei tubuli in stadio. Quattro settimane post-trattamento, la conta spermatica era ancora ridotta nella metà dei maschi, coerentemente con l'osservazione istologica di una corretta traslocazione degli spermatidi, e risultava esserci un persistente fallimento nel rilascio degli spermatozoi nella maggior parte dei casi. Una valutazione limitata della fertilità in questo studio pilota ha rivelato che tre dei dieci topi maschi non avevano indotto gravidanze dopo accoppiamenti effettuati tre- quattro settimane dopo l'inizio del trattamento, suggerendo l'efficacia di YCT-529 sulla fertilità maschile. Uno studio di follow-up su vasta scala ha confermato che i pattern di alterazioni nel peso testicolare, nella conta spermatica e nelle anomalie morfologiche osservate nello studio pilota si sono ripresentati ad un giorno e a quattro settimane post-trattamento. È importante sottolineare che le anomalie morfologiche testicolari si sono verificate negli stessi stadi precedentemente identificati come interessati nei topi con deficit di RAR $\alpha$ . Per valutare ulteriormente l'efficacia di YCT-529 nell'indurre sterilità completa, sono stati esplorati due diversi regimi di dosaggio: 20 mg/ kg/ die per via orale per due settimane e 10 mg/ kg/ die per via orale per quattro settimane<sup>78</sup>. Entrambi i regimi si sono dimostrati altamente efficaci nell'inibire la spermatogenesi e nel ridurre significativamente la conta spermatica e il peso testicolare, con anomalie istologiche che richiamavano

---

<sup>78</sup> Shi R, Wolgemuth DJ, Georg GI. Development of the retinoic acid receptor alpha-specific antagonist YCT-529 for male contraception: A brief review. *Contraception*. 2025 May; 145:110809. doi: 10.1016/j.contraception.2024.110809. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39756562; PMCID: PMC11993348

quelle osservate nei testicoli dei topi con deficit di RAR $\alpha$ . Gli studi di accoppiamento hanno confermato l'elevata efficacia di YCT-529 nell'indurre infertilità, in particolare il dosaggio di 10 mg/ kg/ die per quattro settimane, il quale ha portato ad una riduzione del numero di embrioni prossima al 100%. Infine, è stato osservato che la fertilità ha iniziato ad essere recuperata dai topi entro quattro settimane dall'interruzione della somministrazione di YCT-529<sup>79</sup>.

### 3.3.3 YCT-529: sperimentazione preclinica in primati non umani

L'efficacia e la farmacocinetica di YCT-529 sono state valutate ulteriormente in vivo nei macachi cinomolghi, *Cynomolgus macaques*, un modello animale ritenuto eccellente per i test farmaceutici, inclusi quelli sulla contraccezione maschile, data la stretta somiglianza biologica e genetica con l'uomo.

Sei maschi sessualmente maturi non *naïve* sono stati utilizzati nello studio. Il composto è stato somministrato per via orale a dosi singole di 1, 5, 10 mg/ kg. YCT-529 ha mostrato una farmacocinetica dose-dipendente, con significativa esposizione plasmatica e clearance entro quarantotto- novantasei ore, confermando un profilo farmacocinetico incoraggiante per la via orale. Per regimi di dosaggio più lunghi, YCT-529 è stato somministrato per via orale a 0,5 e 5 mg/ kg/ die per ventotto giorni, confermando nuovamente la sua favorevole biodisponibilità orale e il suo profilo di clearance dose-dipendente. La riduzione della conta spermatica è stata valutata in due coorti di macachi ( $n=3$ ). Una conta spermatica inferiore a  $200 \times 10^6$  è stata stabilita come soglia di riferimento, poiché gli animali al di sotto di questo livello sono considerati candidati non idonei alla riproduzione<sup>80</sup>.

La coorte 1, inizialmente trattata con 0,5 e 1,5 mg/ kg/ die per 51 giorni, non ha raggiunto la soglia di soppressione. Il regime è stato quindi aumentato a dosi

---

<sup>79</sup> Shi R, Wolgemuth DJ, Georg GI. Development of the retinoic acid receptor alpha-specific antagonist YCT-529 for male contraception: A brief review. *Contraception*. 2025 May; 145:110809. doi: 10.1016/j.contraception.2024.110809. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39756562; PMCID: PMC11993348

<sup>80</sup> Taher N, Haque E, Georg G. From concept to the clinic: Retinoic acid receptor  $\alpha$  antagonist YCT-529, an oral non-hormonal male contraceptive. *Andrology*. 2025;1-8

ripetute di 1,5 e 2,5 mg/ kg/ die. In seguito all'aumento a 2,5 mg/ kg/ die, la conta spermatica è scesa e si è mantenuta al di sotto della soglia di riferimento fissata. Il recupero della conta spermatica è avvenuto tra 78 e 148 giorni dopo la cessazione del trattamento farmacologico (CDT)<sup>81</sup>.

La coorte 2, invece, ha ricevuto 5 mg/ kg/ die per quattro settimane, seguiti da 7,5 mg/ kg/ die per una settimana. La conta spermatica è scesa al di sotto della soglia fissata a partire dalla seconda settimana per due animali e dalla quinta settimana per il terzo animale. Il recupero della fertilità è stato osservato tra 73 e 107 giorni post-CDT<sup>82</sup>.

Le biopsie testicolari ottenute alla fine del periodo di dosaggio hanno mostrato vacuolizzazione dei tubuli seminiferi e la metà dei tubuli risultava essere priva di cellule germinali. Le biopsie prelevate al termine del periodo di recupero hanno mostrato solo una lieve degenerazione residua, confermando il recupero della funzionalità in entrambe le coorti. È fondamentale l'analisi ematica condotta 24 ore post- trattamento: dopo il periodo di recupero non si è dimostrato alcun cambiamento significativo nei livelli di testosterone, di ormone follicolo-stimolante, o in altri marcatori ematici, proteici, epatici e nefrologici. Questi risultati dimostrano che YCT-529 non ha perturbato la via ormonale sessuale maschile e che presenta, quindi, un robusto profilo di sicurezza, senza effetti avversi sulle funzioni ematologiche, renali ed epatiche<sup>83</sup>.

I risultati positivi di questi studi preclinici hanno fornito, dunque, la base scientifica necessaria per passare alla fase I di sperimentazione clinica sull'uomo.

---

<sup>81</sup> Taher N, Haque E, Georg G. From concept to the clinic: Retinoic acid receptor  $\alpha$  antagonist YCT-529, an oral non-hormonal male contraceptive. *Andrology*. 2025;1-8.

<sup>82</sup> ibidem

<sup>83</sup> ibidem

### 3.3.4 YCT-529: sperimentazione clinica

Per valutare la sicurezza di YCT-529 nell'uomo, è stato condotto uno studio clinico di Fase Ia tra il dicembre 2023 e il giugno 2024 in Regno Unito, il quale ha coinvolto 16 uomini sani. I partecipanti hanno ricevuto un placebo o dosi singole crescenti del farmaco per valutarne la sicurezza e la tollerabilità. I risultati di questo primo trial clinico hanno evidenziato che YCT-529 è stato ben tollerato e non è stato riscontrato alcun effetto avverso. Questi risultati incoraggianti hanno posto le basi per l'avvio di un secondo trial: in questo studio successivo ai soggetti viene somministrata una dose di YCT-529 per periodi più lunghi per esaminarne ulteriormente la sicurezza e, in particolare, i cambiamenti nei parametri dello sperma<sup>84</sup>.

I partecipanti allo studio erano uomini sani, sottoposti a vasectomia, di età compresa tra i 32 e i 59 anni; ai soggetti è stato chiesto di astenersi dall'assunzione di alcol, succo di pompelmo e altri farmaci durante il periodo di studio. Dei 40 soggetti inizialmente sottoposti a screening, ne sono stati arruolati solamente 16, mentre 24 non hanno soddisfatto i criteri di ingresso allo studio<sup>85</sup>.

Il trial clinico di Fase Ia, il primo sull'uomo o *first-in-human*, ha valutato la somministrazione orale di singole dosi ascendenti (single oral ascending-doses, SAD) di YCT-529 in un range tra i 10 e i 180 mg in 16 maschi sani, suddivisi a loro volta in 2 coorti. L'arruolamento del primo soggetto è avvenuto nel novembre 2023, mentre l'ultimo soggetto è stato arruolato il marzo 2024; lo studio si è concluso il 18 giugno 2024. Lo studio è stato registrato sul sito [www.clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) con l'identificativo NCT06094283. L'obiettivo primario dello studio era quello di valutare la sicurezza e la tollerabilità del farmaco. Gli obiettivi secondari, invece, erano la valutazione della

---

<sup>84</sup> Mannowetz, N., McCallum, S.W., Sidhu, S. *et al.* Safety and pharmacokinetics of the non-hormonal male contraceptive YCT-529. *Commun Med* 5, 279 (2025).  
<https://doi.org/10.1038/s43856-025-01004-4>

<sup>85</sup> *ibidem*

farmacocinetica, della farmacodinamica e dell'effetto dell'assunzione di cibo sulla farmacocinetica di YCT-529<sup>86</sup>.

- **Disegno dello studio**

La dimensione della coorte è stata stimata in base agli standard usuali per gli studi *first-in-human* per garantire un minimo di sei soggetti valutabili per coorte. Un soggetto risultava valutabile dopo aver completato le valutazioni di sicurezza fino al giorno 15 e quelle sulla farmacocinetica fino a 144 ore dopo la somministrazione.

Lo studio risultava essere strutturato in tre periodi distinti:

1. Periodi 1 e 2: studio in doppio cieco, condotti in modo randomizzato e controllato con placebo. Le coorti sono state divise in gruppi sentinella e principali. I gruppi sentinella, costituiti da due soggetti di cui uno attivo e uno placebo, hanno ricevuto il farmaco 72 ore prima del gruppo principale, composto da sei soggetti, di cui cinque attivi e uno placebo. La coorte 1 ha ricevuto una singola dose di 10 mg di YCT-529 nel periodo 1, seguiti da 30 mg di YCT-529 nel periodo 2. La Coorte 2, invece, ha ricevuto 90 mg e successivamente 180 mg di YCT-529. Tra i periodi 1 e 2 è stato condotto un periodo di washout o sospensione di almeno 14 giorni.
2. Periodo 3: otto partecipanti provenienti da entrambe le coorti hanno ricevuto una dose di 30 mg di YCT-529 dopo aver consumato una colazione ricca di grassi e calorie, circa 30 minuti prima della somministrazione, per valutare l'effetto del cibo sulla farmacocinetica del farmaco in esame.

---

<sup>86</sup> Mannowetz, N., McCallum, S.W., Sidhu, S. *et al.* Safety and pharmacokinetics of the non-hormonal male contraceptive YCT-529. *Commun Med* 5, 279 (2025).  
<https://doi.org/10.1038/s43856-025-01004-4>

Durante tutti i periodi, i soggetti hanno mantenuto il digiuno per quattro dopo la somministrazione<sup>87</sup>.

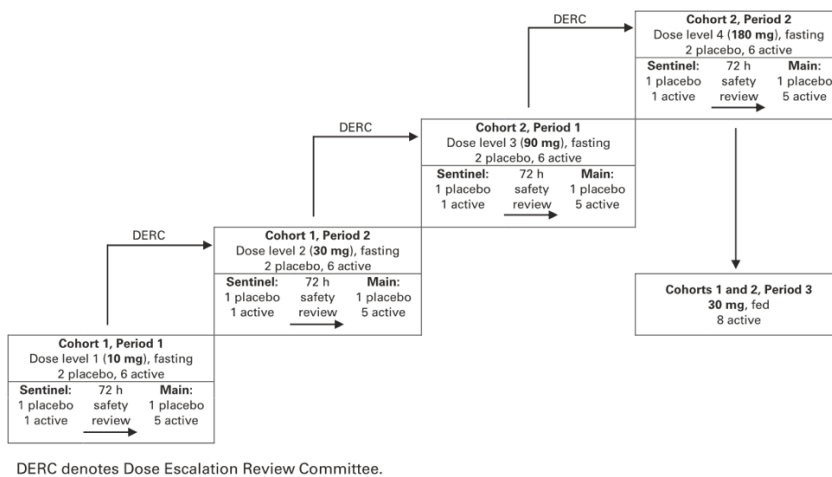


Figura 5- Disegno di studio di Fase Ia

Il sale sodico di YCT-529 è stato prodotto ed incapsulato in capsule rigide di gelatina di taglia 0, a dosaggi che fornivano 10, 30 e 90 mg di YCT-529 acido libero. Le capsule di placebo, uguali nell'aspetto, contenevano, invece, cellulosa microcristallina. Il farmaco in studio è stato somministrato ai partecipanti con 240 mL di acqua, la quale era permessa durante lo studio, ad eccezione di un'ora prima e dopo la somministrazione del farmaco<sup>88</sup>.

Gli obiettivi dello studio di Fase Ia di YCT-529 sono stati misurati attraverso specifici outcome primari e secondari. Per quanto riguarda le misure di outcome primarie, l'obiettivo principale era, come citato in precedenza, valutare la sicurezza e la tollerabilità del farmaco. Sono state monitorate, quindi, l'incidenza e la natura degli eventi avversi, degli eventi avversi limitanti la dose e degli eventi avversi gravi. Inoltre, sono stati monitorati segni vitali e parametri di laboratorio (ematologia, coagulazione, chimica sierica e analisi delle urine). In riferimento alle misure di outcome secondarie, il cui obiettivo era la

<sup>87</sup> Mannowetz, N., McCallum, S.W., Sidhu, S. *et al.* Safety and pharmacokinetics of the non-hormonal male contraceptive YCT-529. *Commun Med* 5, 279 (2025). <https://doi.org/10.1038/s43856-025-01004-4>

<sup>88</sup> *ibidem*

valutazione della farmacocinetica plasmatica e della farmacodinamica sierica, si è effettuata una misurazione dei livelli di testosterone, ormone follicolo-stimolante, ormone luteinizzante e globulina legante gli ormoni sessuali. Inoltre, per monitorare potenziali cambiamenti nel desiderio sessuale e nell'umore, è stato redatto un diario psicosessuale. Tutte le misurazioni sono state effettuate su campioni distinti, provenienti dai seguenti gruppi di soggetti: 4 soggetti del gruppo placebo, 5 soggetti del gruppo trattato con 10 mg di YCT-529 a digiuno, 6 soggetti dei gruppi trattati con 30, 90 e 180 mg di YCT-529 a digiuno e 8 soggetti del gruppo trattato con 30 mg di YCT-529 dopo l'assunzione di cibo. Nessun campione è stato sottoposto a misurazione ripetuta<sup>89</sup>.

#### - Risultati dello studio di Fase Ia

Nel corso dello studio, nessun partecipante si è ritirato. Inoltre, non sono stati segnalati eventi avversi di particolare interesse, né eventi avversi emergenti dal trattamento gravi che abbiano portato alla sospensione dello studio.

##### 1. Eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAEs)

Gli eventi avversi emergenti dal trattamento sono stati segnalati dal 50% dei soggetti che hanno ricevuto il placebo (2 soggetti), dal 50% dei soggetti trattati con YCT-529 a digiuno (6 soggetti) e dal 25% dei soggetti trattati con YCT-529 dopo i pasti (2 soggetti). Gli eventi più comuni riportati sono stati mal di testa e infezioni del tratto respiratorio; tali eventi avversi sono stati transitori e si sono risolti completamente. Tutti questi TEAEs sono stati classificati come non correlati a YCT-529, ad eccezione di un unico caso: in un soggetto del gruppo trattato con 90 mg di YCT-529 è stata rilevata, tramite holter cardiaco, un'aritmia cardiaca asintomatica di basso interesse clinico, possibilmente correlata al farmaco. Il partecipante è stato successivamente valutato da un

---

<sup>89</sup> Mannowetz, N., McCallum, S.W., Sidhu, S. *et al.* Safety and pharmacokinetics of the non-hormonal male contraceptive YCT-529. *Commun Med* 5, 279 (2025).  
<https://doi.org/10.1038/s43856-025-01004-4>

cardiologo che ha escluso l'evidenza di patologie cardiache o danni al cuore imputabili all'esposizione al farmaco in studio<sup>90</sup>.

## 2. Analisi cliniche

La somministrazione di YCT-529 a dosi di 10- 180 mg a digiuno e 30 mg dopo i pasti non ha mostrato, rispetto ai valori basali, variazioni clinicamente rilevanti nei segni vitali, nell'ematologia, nella coagulazione, nella chimica sierica e nell'analisi delle urine fino a 14 giorni dopo la somministrazione del farmaco. Questi risultati complessivi indicano che tutte le dosi di YCT-529 testate in questo studio di fase Ia a dose singola ascendente (10, 30, 90, 180 mg a digiuno e 30 mg dopo i pasti) sono state ben tollerate<sup>91</sup>.

## 3. Analisi della farmacocinetica di YCT-529

La valutazione della farmacocinetica ha esaminato l'assorbimento e l'eliminazione di YCT-529 sia a digiuno che dopo l'assunzione di cibo. Per quanto riguarda la farmacocinetica in stato di digiuno, in seguito alla somministrazione orale di una singola dose di 10- 180 mg di YCT-529, le concentrazioni plasmatiche massime  $C_{max}$  sono state raggiunte con un tempo mediano  $T_{max}$  di otto ore per le dosi di 10, 90 e 180 mg e di 4.03 ore per il dosaggio di 30 mg. In riferimento, invece, alla farmacocinetica dopo i pasti, quattro soggetti della coorte 1c e quattro soggetti della coorte 2 hanno ricevuto 30 mg di YCT-529 dopo una colazione ricca di grassi: le concentrazioni plasmatiche massime sono state raggiunte con un tempo mediano  $T_{max}$  di 10 ore dopo la somministrazione<sup>92</sup>.

## 4. Valutazione dell'omeostasi ormonale

Poiché YCT-529 è in fase di sviluppo come contraccettivo maschile non-ormonale, ci si attende che non abbia alcun impatto sull'omeostasi ormonale

---

<sup>90</sup> Mannowetz, N., McCallum, S.W., Sidhu, S. *et al.* Safety and pharmacokinetics of the non-hormonal male contraceptive YCT-529. *Commun Med* 5, 279 (2025).

<https://doi.org/10.1038/s43856-025-01004-4>

<sup>91</sup> *ibidem*

<sup>92</sup> *ibidem*

sistemica. Al fine di verificare l'assenza di tali effetti, sono state misurate le concentrazioni sieriche libere di testosterone, ormone follicolo- stimolante, ormone luteinizzante e globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), fino a 14 giorni dopo la somministrazione della dose di farmaco. I risultati hanno mostrato che le concentrazioni medie sieriche di tali ormoni sono rimaste entro i rispettivi intervalli di riferimento in tutti i soggetti e in tutti i gruppi di trattamento in ogni momento della misurazione<sup>93</sup>. Le variazioni rispetto ai valori basali, misurate a un giorno e a 14 giorni dopo la dose somministrata, sono risultate minime e non statisticamente significative in tutti i gruppi di trattamento<sup>94</sup>.

## 5. Diario psicosessuale

Per valutare il desiderio sessuale, la funzione sessuale e l'umore dei partecipanti allo studio, ai soggetti è stato richiesto di compilare un diario psicosessuale una volta al giorno, dal primo giorno della sperimentazione fino al quindicesimo giorno. I risultati hanno mostrato quanto segue: il desiderio sessuale è generalmente aumentato rispetto a quello basale nel tempo, con andamenti simili sia nei gruppi placebo che in quelli trattati con YCT-529, mentre il piacere legato all'attività sessuale, i punteggi relativi all'umore e l'esperienza sessuale, inclusa la durata dell'erezione, hanno mostrato variazioni minime o nulle rispetto al basale, in entrambi i gruppi (placebo e attivo)<sup>95</sup>.

## - Conclusioni

La somministrazione di dosi orali singole di YCT-529 nel range di 10- 180 mg a digiuno e di 30 mg dopo i pasti è stata ben tollerata dai soggetti maschi sani. Il farmaco non ha mostrato un profilo di sicurezza cardiaca avverso né ha indotto cambiamenti significativi nei parametri di ematologia, coagulazione o chimica sierica, nei livelli ormonali, nei livelli di citochine pro-infiammatorie,

---

<sup>93</sup> Mannowetz, N., McCallum, S.W., Sidhu, S. *et al.* Safety and pharmacokinetics of the non-hormonal male contraceptive YCT-529. *Commun Med* 5, 279 (2025).

<https://doi.org/10.1038/s43856-025-01004-4>

<sup>94</sup> *ibidem*

<sup>95</sup> *ibidem*

nel desiderio sessuale o nell'umore. Inoltre, YCT-529 ha dimostrato una buona biodisponibilità, senza interferire con l'assunzione di cibo. Questi risultati garantiscono, quindi, il proseguimento dello sviluppo clinico di YCT-529. A tal proposito, è attualmente in corso in Nuova Zelanda un trial di fase Ib/IIa a dosi ripetute per 28 e 90 giorni, registrato su [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) con l'identificativo NCT06542237<sup>96</sup>.

---

<sup>96</sup> Mannowetz, N., McCallum, S.W., Sidhu, S. *et al.* Safety and pharmacokinetics of the non-hormonal male contraceptive YCT-529. *Commun Med* 5, 279 (2025).  
<https://doi.org/10.1038/s43856-025-01004-4>

## **4. Opinione pubblica: un lavoro di ricerca sulla pillola anticoncezionale maschile e un approfondimento su YCT-529**

### **4.1 Struttura del lavoro di ricerca**

Il presente capitolo si pone l'obiettivo di analizzare ed interpretare in modo sistematico i dati empirici raccolti attraverso la realizzazione di un lavoro di ricerca. La raccolta dei dati è iniziata a partire dalla fine di luglio 2025, sfruttando in maniera capillare le potenzialità dei moderni canali digitali: il questionario, infatti, è stato diffuso prevalentemente tramite piattaforme social come Instagram e applicazioni di messaggistica istantanea come WhatsApp, garantendo così facilità di accesso al potenziale campione.

Lo strumento di rilevazione, il questionario, era composto da 38 domande, volte ad esplorare in profondità le diverse dimensioni concettuali e operative legate all'oggetto di studio, la pillola anticoncezionale maschile. Le domande spaziavano da classificazioni socioeconomiche a quesiti specifici volti a misurare atteggiamenti e comportamenti degli intervistati, come attitudini e credenze rilevanti per la ricerca. L'indagine ha avuto un focus geografico ben definito, concentrando la raccolta di informazioni principalmente nell'area del Veneto, con una particolare attenzione alle province di Treviso e di Padova.

Un elemento fondamentale del processo di somministrazione è stato l'ottenimento del consenso informato per la privacy da parte di ogni partecipante, garantendo la totale conformità alle normative vigenti in materia di trattamento dei dati personali e assicurando l'anonimato delle risposte.

Il lavoro di ricerca ha coinvolto un campione di 124 uomini di maggiore età.

La limitata partecipazione al presente lavoro di ricerca, in buona parte prevista, può essere attribuita ad una complessa interazione di fattori legati all'oggetto di studio. La raccolta dati ha incontrato una resistenza che necessita di essere contestualizzata per la corretta interpretazione dei risultati quantitativi ottenuti.

### 1. La resistenza all'innovazione e l'effetto "novità"

L'argomento centrale della ricerca- la pillola anticoncezionale maschile- è un tema intrinsecamente innovativo e, per sua natura, soggetto ad una fisiologica resistenza nei confronti del nuovo. Storicamente, l'uomo tende a mostrare una maggiore cautela verso le modifiche che impattano direttamente sulla sfera biologica e sulla percezione di salute a lungo termine, specialmente quando si tratta di un ruolo tradizionalmente delegato alla partner, ovvero la contraccezione. La novità dell'approccio, pur suscitando interesse, può generare altrettanto sospetto e timore, fattori che agiscono da deterrente alla partecipazione attiva ad una ricerca che ne indaga l'accettazione.

### 2. Barriere psicosociali: la contraccezione come comportamento femminile

Un ostacolo significativo è rappresentato dalla costruzione psicosociale e di genere della contraccezione. Culturalmente, la contraccezione è ancora largamente percepita come un comportamento prettamente femminile ed una responsabilità primariamente della donna. Questo stereotipo non solo riduce l'incentivo maschile a dedicare tempo e attenzione a un argomento ritenuto non proprio, ma rafforza anche l'idea che l'innovazione in questo campo sia meno urgente o meno rilevante per l'identità e il ruolo maschile. L'affluenza limitata può quindi essere una diretta conseguenza di questa asimmetria di genere nella percezione della responsabilità riproduttiva.

### 3. Limiti metodologici: il questionario online

Lo strumento di indagine- un questionario diffuso tramite metodo CAWI (Computer-Assisted Web Interviewing)- pur garantendo un accesso rapido e ampio, presenta limiti in termini di impegno richiesto al rispondente. È essenziale sottolineare che questo lavoro di ricerca è da considerarsi come un test pilota. Il test pilota opera essenzialmente su due dimensioni critiche: in primo luogo, serve a verificare la compatibilità e l'adeguatezza degli strumenti

di ricerca rispetto al fenomeno che si intende indagare. In secondo luogo, è fondamentale per orientare la pianificazione di una ricerca più ampia, aiutando ad identificare quali aspetti meritano un approfondimento e quali elementi sono invece ridondanti o superflui. L'utilizzo di canali informali è stato funzionale a sondare rapidamente l'andamento del comportamento maschile verso la pillola anticoncezionale maschile in un contesto non clinico, ma ha inevitabilmente limitato la platea di rispondenti a coloro che sono attivi su tali piattaforme e disposti a interrompere le proprie attività per l'indagine.

#### 4. La consistenza del questionario

Infine, la dimensione dello strumento ha rappresentato un ostacolo pratico. Il questionario, composto da 38 domande, risultava impegnativo e lungo da compilare. In un ambiente digitale caratterizzato da tempi di attenzione brevi e da un'alta richiesta di impegno cognitivo, la lunghezza è stata una causa diretta di alto tasso di abbandono e, di conseguenza, di una bassa partecipazione finale. L'analisi condotta è preziosa, confermando che per argomenti delicati e complessi, la necessità di raccogliere dati dettagliati si scontra con la disponibilità limitata del pubblico a investire il tempo necessario. Il campione raccolto, sebbene non significativo, offre comunque un risultato indicativo di tendenza. Pertanto, come riscontrato in studi analoghi, si rende necessaria una seconda edizione del lavoro di ricerca che si estenda ad un campione più ampio e rappresentativo per smentire o validare le prime evidenze emerse dal presente studio.

La ricerca è stata condotta, come precedentemente illustrato, con metodo CAWI– Computer-Assisted Web Interviewing –mediante l'utilizzo di Google Moduli, in cui è stato inserito un questionario strutturato composto da domande chiuse a risposta singola, multipla e di scala. La popolazione di riferimento è rappresentata dai residenti in Italia di genere maschile in età fertile. Le interviste sono state raccolte tra il luglio e il settembre 2025, mediante la condivisione del link per l'accesso al questionario tramite Whatsapp e Instagram. Di conseguenza, il campione è un campione di convenienza, in cui i soggetti sono

stati selezionati in base alla loro facilità di accesso e disponibilità, e quindi non statisticamente rappresentativo della popolazione. La numerosità campionaria è pari a 124 intervistati.

Per un'indicazione del margine di errore, nonostante si sia consapevoli del fatto che il campione di convenienza non è un metodo di campionamento rappresentativo, si fa riferimento al margine di errore per un campione casuale semplice. Il margine di errore minimo è  $\pm 1,6\%$ ; massimo  $\pm 23,4\%$ .

Di seguito si riporta per intero il questionario utilizzato per raccogliere i dati che successivamente verranno analizzati. Con la dicitura "D" seguita da un numero ci si riferisce alla domanda e al numero della domanda stessa presa in esame.

1. Et  (D1)

2. Provincia (D2)

3. Livello di istruzione (D3)

- Nessun titolo
- Licenza elementare
- Licenza media
- Diploma
- Laurea
- Master

4. Professione (D4)

5. Stato civile (D5)

- Celibe
- Coniugato
- Divorziato
- Vedovo

6. Tipo di relazione (D6)

- Stabile
- Occasionale
- Non ho una relazione

7. Quanto sei informato sui metodi anticoncezionali maschili attualmente disponibili? (D7)

- Molto
- Abbastanza
- Moderatamente
- Poco
- Per niente

8. Quali metodi contraccettivi utilizzi solitamente? (D8) Risposta a scelta multipla

- Preservativo
- Coito interrotto
- Pillola anticoncezionale della partner
- Nessun metodo contraccettivo
- Altro:

9. Quanto sei soddisfatto dei metodi contraccettivi che utilizzi attualmente? (D9)

- Molto soddisfatto
- Abbastanza soddisfatto
- Neutrale
- Poco soddisfatto
- Per niente soddisfatto

10. Quale tra questi aspetti è più importante per te nella scelta di un metodo contraccettivo? (D10)

	Molto importante	Abbastanza importante	Neutrale	Poco importante	Per niente importante
Efficacia nel prevenire la gravidanza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Assenza di effetti collaterali	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Impatto sulla spontaneità sessuale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Costo del contraccettivo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Facilità d'utilizzo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

11. Quanto è importante per te avere più opzioni contraccettive oltre al preservativo? (D11)

- Molto importante
- Abbastanza importante
- Neutrale
- Poco importante
- Per niente importante

12. Quali sono i principali svantaggi che riscontri nei metodi contraccettivi attuali? (D12) Risposta a scelta multipla

- Riduzione della sensibilità
- Interruzione del rapporto sessuale
- Scarsa affidabilità
- Difficoltà di comunicazione con la partner
- Costo elevato
- Rischi per la salute
- Nessun svantaggio
- Altro:

13. Hai mai sentito parlare della pillola anticoncezionale maschile YCT- 529, attualmente in fase di sperimentazione? (D13)

- Sì
- No

14. Saresti interessato ad utilizzare la pillola anticoncezionale maschile se fosse disponibile? (D14)

- Sì
- No
- Forse

15. Se la pillola anticoncezionale maschile avesse un'efficacia simile a quella femminile, la considereresti come opzione contraccettiva? (D15)

- Sicuramente sì
- Probabilmente sì
- Non so
- Probabilmente no
- Sicuramente no

16. Quanto influirebbero i seguenti fattori sulla tua decisione di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile? (D16)

	Molto	Abbastanza	Moderatamente	Poco	Per niente
Facilità d'uso	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Facilità di accesso	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Raccomandazione del medico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Opinione della partner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Costo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

17. Quali sarebbero i principali fattori che ti spingerebbero a scegliere la pillola anticoncezionale maschile? (D17) Risposta a scelta multipla

- Maggiore controllo sulla contraccezione
- Riduzione della responsabilità contraccettiva della partner
- Maggiore spontaneità nel rapporto sessuale
- Minori interruzioni durante il rapporto sessuale
- Altro

18. Quali sono le tue maggiori preoccupazioni riguardo l'assunzione della pillola anticoncezionale maschile? (D18) Risposta a scelta multipla

- Effetti collaterali a lungo termine
- Impatto sulla fertilità
- Effetti sulla libido e/o sulla funzione sessuale
- Effetti sull'umore/ benessere psicologico
- Altro

19. Quanto ti preoccupa l'idea di dover assumere un farmaco quotidianamente per la contraccezione in relazione alla possibile dimenticanza di assunzione? (D19)

- Molto
- Abbastanza
- Moderatamente
- Poco
- Per niente

20. Quanto ti preoccupano i seguenti potenziali effetti collaterali della pillola anticoncezionale maschile? (D20)

	Molto	Abbastanza	Moderatamente	Poco	Per niente
Riduzione della produzione di sperma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Aumento del rischio di malattie cardiovascolari	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Variazioni dell'umore	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Variazioni della libido	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Aumento di peso	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Acne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

21. Saresti più propenso a utilizzare la pillola se gli studi dimostrassero che la sua azione è completamente reversibile e che non ha effetti a lungo termine sulla fertilità? (D21)

- Sì
- No
- Non so

22. Quanto ti fideresti dell'efficacia dichiarata della pillola anticoncezionale maschile? (D22)

- Molto
- Abbastanza
- Moderatamente
- Poco
- Per niente

23. Quali fonti di informazione utilizzeresti per informarti sulla pillola anticoncezionale maschile? (D23) Riposta a scelta multipla

- Medico di base o andrologo
- Internet
- Amici o partner
- Articoli scientifici
- Altro

24. Quanto è importante per te discutere apertamente delle scelte contraccettive con la tua partner? (D24)

- Molto importante
- Abbastanza importante
- Neutrale
- Poco importante
- Per niente importante

25. Quanto ti senti a tuo agio a discutere apertamente delle scelte contraccettive con la tua partner? (D25)

	1	2	3	4	5	
Per niente a mio agio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Molto a mio agio

26. Con quale frequenza discuti di contraccezione con la tua partner? (D26)

- Molto spesso
- Spesso
- Occasionalmente
- Raramente
- Mai

27. Saresti disposto a cambiare il metodo contraccettivo abituale se la tua partner preferisse che tu utilizzassi la pillola anticoncezionale maschile, in questo modo condividendo la responsabilità contraccettiva? (D27)

- Sì
- No
- Dipende

28. Attualmente chi ritieni che si assuma la maggior parte della responsabilità per la contraccezione nella tua relazione? (D28)

- Io
- La mia partner
- Entrambi equamente

29. Quanto saresti favorevole a discutere con la tua partner l'idea di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile come metodo contraccettivo principale? (D29)

1      2      3      4      5

Per niente a mio agio                        Molto a mio agio

30. Pensi che nella società attuale ci sia maggiore pressione sulle donne riguardo la contraccezione? (D30)

- Sì
- No
- Non so

31. Credi che la pillola anticoncezionale maschile possa contribuire a cambiare le norme sociali legate alla contraccezione? (D31)

- Sì
- No
- Forse

32. Pensi che l'uso della pillola anticoncezionale maschile possa essere visto come una diminuzione di mascolinità? (D32)

- Sì
- No
- Forse

33. Pensi che la pillola anticoncezionale maschile possa dare agli uomini un maggiore senso di controllo rispetto al preservativo? (D33)

- Sì
- No
- Non so

34. Pensi che la disponibilità della pillola anticoncezionale maschile possa portare ad una maggiore uguaglianza di genere nella contraccezione? (D34)

- Sì
- No
- Non so

35. Pensi che un uomo che usa la pillola anticoncezionale sia più responsabile e si prenda più cura della propria partner? (D35)

	1	2	3	4	5	
Per niente favorevole	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Molto favorevole

36. Quale sarebbe un prezzo accettabile per una confezione mensile di pillola anticoncezionale maschile? (D36)

- Massimo 10€
- 10- 15€
- 15- 20€
- Più di 20€

37. Pensi che la pillola anticoncezionale maschile dovrebbe essere coperta dal Sistema Sanitario Nazionale? (D37)

- Sì
- No
- Non so

38. In conclusione, considerate tutte le argomentazioni sviluppate nel corso del questionario, quanto saresti disposto a prendere in esame l'ipotesi di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile? (D38)

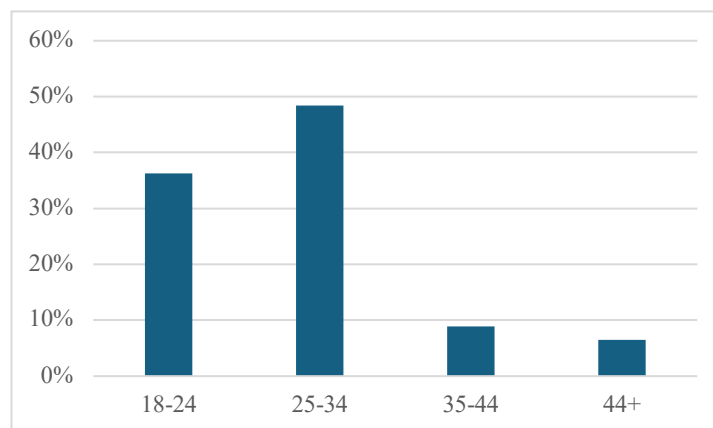
	1	2	3	4	5	
Per niente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Del tutto

Di seguito si riportano i risultati del lavoro di ricerca, accompagnati da tabella, grafico e commento di sintesi. La rappresentazione tabellare riporta le distribuzioni delle frequenze percentuali delle risposte. Per facilitare la lettura al lettore si evidenzia la moda statistica, ovvero il valore più ricorrente.

### 1. Età (D1)

L'età dei partecipanti è stata suddivisa in quattro fasce d'età differenti: la fascia d'età 18- 24 anni, la fascia d'età 25- 34 anni, la fascia d'età 35- 44 anni e, infine, la fascia d'età over 44 (44+).

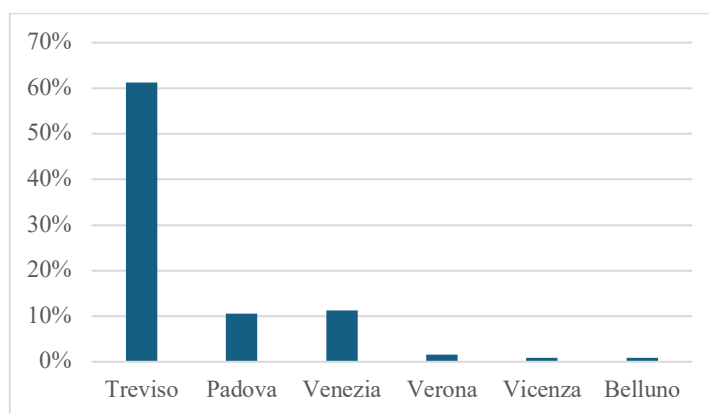
Fascia d'età	Risposte percentuali
18-24	36,3%
<b>25-34</b>	<b>48,4%</b>
35-44	8,9%
44+	6,5%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



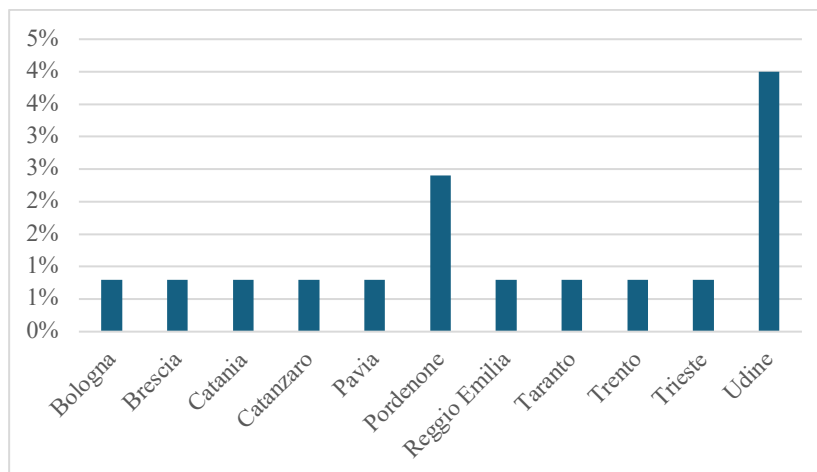
Il grafico mostra una maggiore partecipazione nella fascia d'età 25-34 anni (60 risposte), seguita dal gruppo 18-24 anni (45 risposte). Le fasce d'età superiori rappresentate dalle fasce 35- 44 anni e 44+, invece, risultano meno rappresentate nel campione, suggerendo che l'indagine è stata recepita primariamente da un pubblico più giovane, come era facilmente prevedibile.

## 2. Provincia (D2)

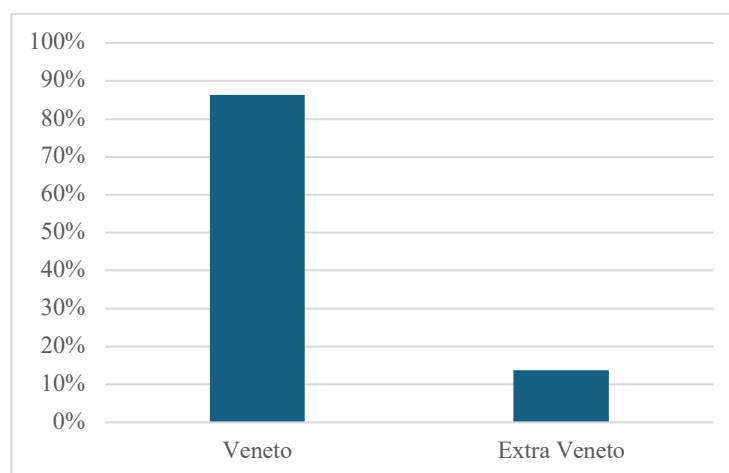
Province venete	Risposte percentuali
Belluno	0,8%
Padova	10,5%
<b>Treviso</b>	<b>61,3%</b>
Venezia	11,3%
Verona	1,6%
Vicenza	0,8%
<b>Totale complessivo</b>	<b>86,3%</b>



Province fuori dal Veneto	Risposte percentuali
Bologna	0,8%
Brescia	0,8%
Catania	0,8%
Catanzaro	0,8%
Pavia	0,8%
Pordenone	2,4%
Reggio Emilia	0,8%
Taranto	0,8%
Trento	0,8%
Trieste	0,8%
<b>Udine</b>	<b>4,0%</b>
<b>Totale complessivo</b>	<b>13,7%</b>



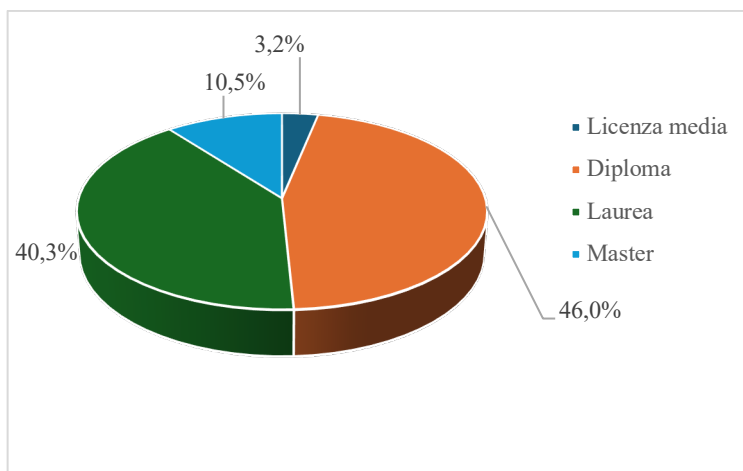
Regione	Risposte percentuali
<b>Veneto</b>	<b>86,3%</b>
Extra Veneto	13,7%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



L'analisi geografica è risultata prevalentemente concentrata nel nord-est Italia. La regione del Veneto è il focus principale dell'indagine, con ben l'86% circa delle risposte totali (107 su 124). Le province di Treviso e Padova sono le più rappresentate, indicando una forte localizzazione della raccolta dati in quest'area.

### 3. Livello di istruzione (D3)

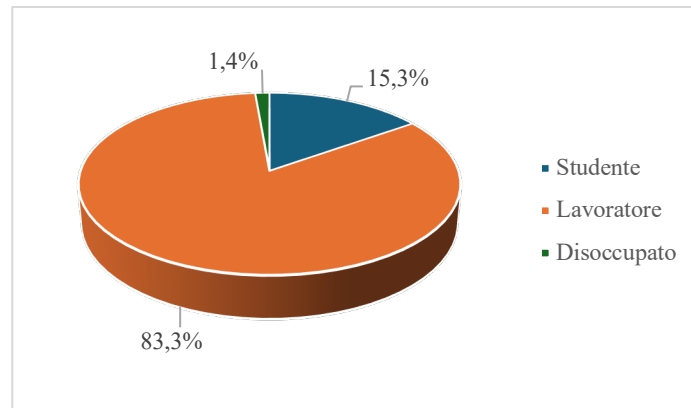
Livello di istruzione	Risposte percentuali
Licenza media	3,2%
<b>Diploma</b>	<b>46,0%</b>
Laurea	40,3%
Master	10,5%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



I dati relativi al livello di istruzione dei 124 partecipanti forniscono un'importante panoramica sulla composizione del campione: la distribuzione evidenzia una netta predominanza di livelli di istruzione medio-alti. Come si evince dalla tabella e dal grafico a torta, la maggior parte dei soggetti possiede un titolo di studio pari o superiore al diploma. Nello specifico, la categoria "Diploma" è la più rappresentata con 57 partecipanti (46% circa), seguita dai possessori di laurea con 50 risposte (40% circa).

#### 4. Professione (D4)

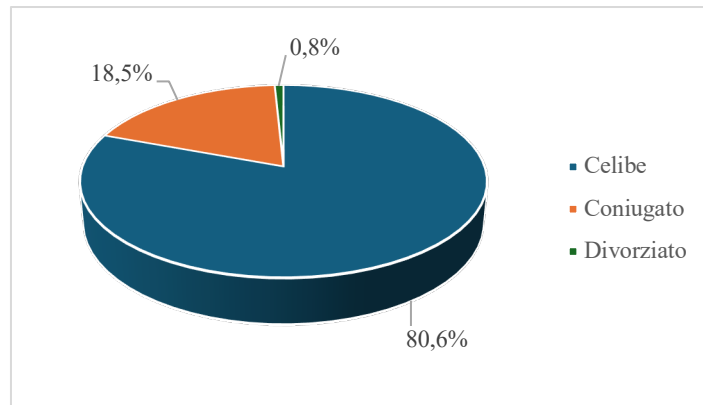
<b>Professione</b>	<b>Risposte percentuali</b>
Studenti	15,3%
<b>Lavoratori</b>	<b>83,3%</b>
Disoccupati	1,4%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



I dati rivelano una forte prevalenza di lavoratori, i quali costituiscono la maggioranza assoluta del campione con 90 rispondenti, pari all'83,3% del totale: la ricerca ha intercettato principalmente individui attivamente inseriti nel contesto lavorativo. Gli studenti, invece, rappresentano una quota significativa ma minoritaria, con 33 partecipanti, pari a 15,3%. Risulta invece residuale la rappresentanza dei disoccupati, con un solo partecipante (1,4%).

## 5. Stato civile (D5)

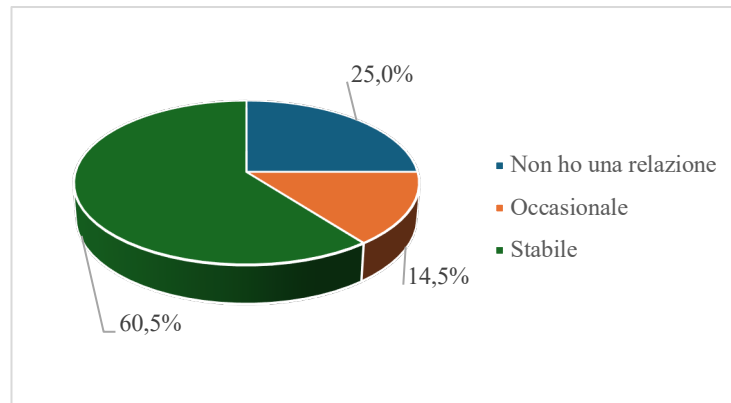
Stato civile	Risposte percentuali
<b>Celibe</b>	<b>80,6%</b>
Coniugato	18,5%
Divorziato	0,8%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



L'analisi dello stato civile del campione rivela una predominanza di partecipanti celibi, i quali costituiscono circa l'80,6% del totale. I soggetti coniugati, invece, rappresentano una minoranza con 23 partecipanti, mentre la categoria dei divorziati risulta essere praticamente assente (un solo caso). Questa distribuzione è probabilmente influenzata dalla giovane età media del campione.

## 6. Tipo di relazione (D6)

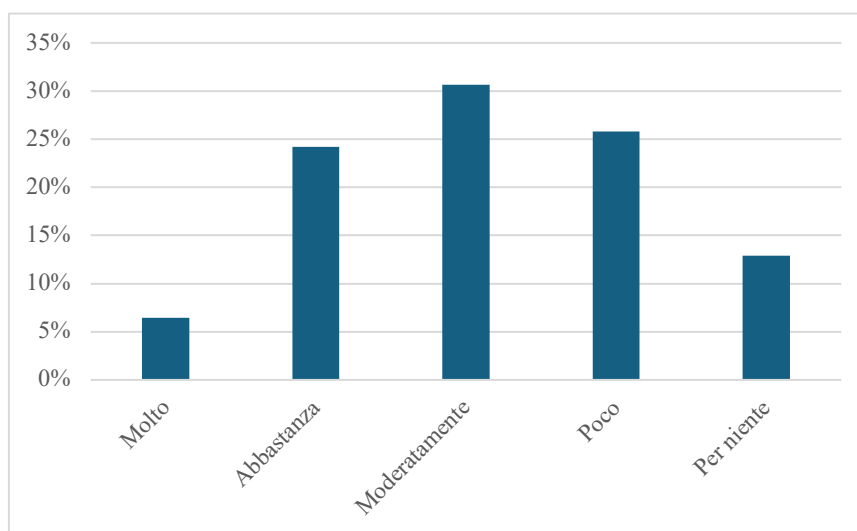
<b>Relazione</b>	<b>Risposte percentuali</b>
Non ho una relazione	25,0%
Occasionale	14,5%
<b>Stabile</b>	<b>60,5%</b>
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



L'analisi del tipo di relazione sentimentale evidenzia una forte prevalenza di soggetti con un legame affettivo definito: la maggioranza assoluta dei partecipanti (75 su 124), pari ad oltre il 60%, si trova in una relazione stabile.

7. Quanto sei informato sui metodi anticoncezionali maschili attualmente disponibili? (D7)

<b>Risposte</b>	<b>Risposte percentuali</b>
Molto	6,5%
Abbastanza	24,2%
<b>Moderatamente</b>	<b>30,6%</b>
Poco	25,8%
Per niente	12,9%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>

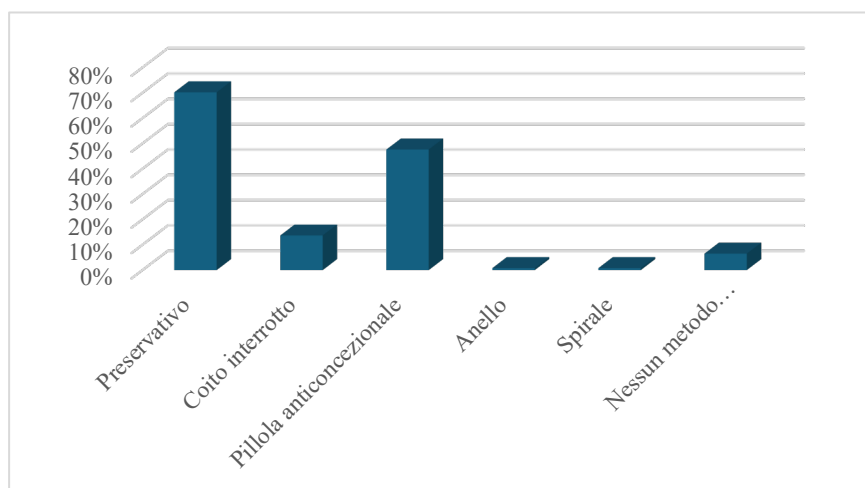


I dati mostrano che la risposta più frequente è “moderatamente” con il 30,6% delle risposte, seguita da vicino da “poco” con il 25,8% delle risposte. Si osserva che una vasta maggioranza del campione costituita dalle risposte “abbastanza”, “moderatamente” e “poco” (circa l’81%) si colloca in una zona di conoscenza non piena. Questo indica che, nonostante l’ampia diffusione di informazioni riguardo i metodi anticoncezionali, circa due quinti del campione esprime un livello di conoscenza insufficiente o nullo su tali metodi, suggerendo una lacuna informativa rilevante nell’ambito della salute riproduttiva maschile.

8. Quali metodi contraccettivi utilizzati solitamente? (D8)

Risposte	Risposte percentuali
<b>Preservativo</b>	<b>70,2%</b>
Coito interrotto	13,7%
Pillola anticoncezionale della partner	47,6%
Anello	0,8%
Spirale	0,8%
Nessun metodo contraccettivo	6,5%
<b>Totale rispondenti</b>	<b>100%</b>

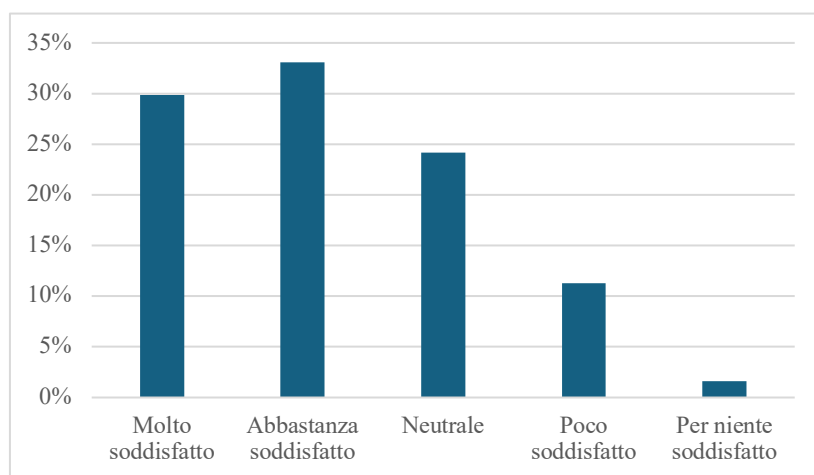
Nota. Si ricorda che il totale delle risposte è maggiore di 100% poiché gli intervistati potevano fornire più di una risposta.



Il preservativo è il metodo più comune quando usato singolarmente, rappresentando il 70,2% delle risposte. Questo evidenzia il ruolo centrale di questo metodo come principale strumento di contraccezione maschile e di prevenzione dalle malattie sessualmente trasmissibili. Si nota che la contraccezione a carico femminile è rilevante: la pillola della partner copre il 47,6% dei casi. I metodi in cui l'uomo svolge un ruolo attivo, come il preservativo singolo o il coito interrotto, coprono gran parte del campione, ma la pillola della partner resta un elemento cruciale nell'ecosistema contraccettivo. L'elevata percentuale in cui è presente la pillola anticoncezionale della partner conferma che la responsabilità e l'onere biologico della contraccezione gravano significativamente sulle donne.

9. Quanto sei soddisfatto dei metodi contraccettivi che utilizzi attualmente?  
(D9)

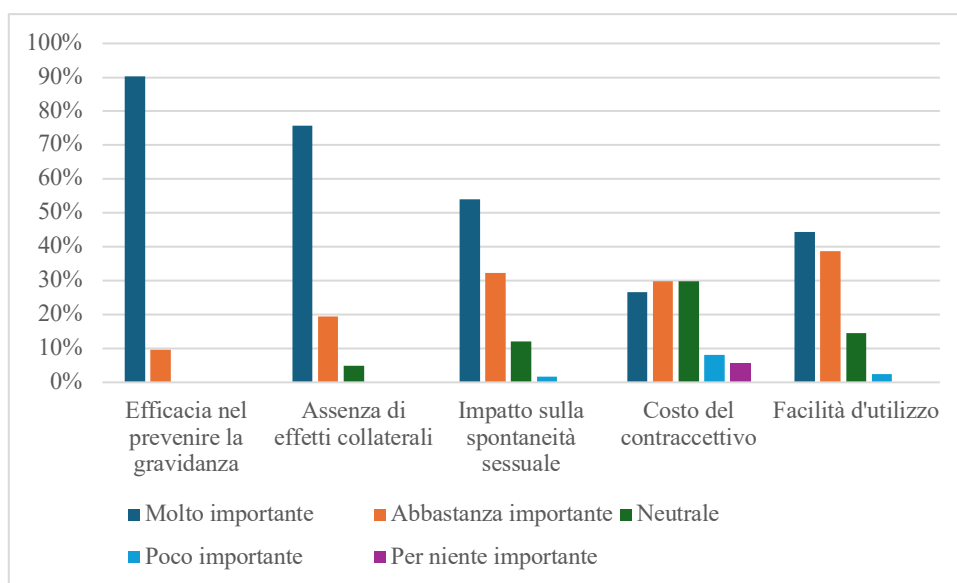
Risposte	Risposte percentuali
Molto soddisfatto	29,8%
<b>Abbastanza soddisfatto</b>	<b>33,1%</b>
Neutrale	24,2%
Poco soddisfatto	11,3%
Per niente soddisfatto	1,6%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



I partecipanti che si dichiarano "abbastanza soddisfatto" e "molto soddisfatto" rappresentano congiuntamente la maggioranza, più precisamente circa il 63% del campione. Questo orientamento positivo suggerisce che la gran parte del campione è sostanzialmente soddisfatto delle opzioni contraccettive a propria disposizione. Al contrario, solo una minoranza, circa il 13% esprime un chiaro malcontento.

10. Quale tra questi aspetti è più importante per te nella scelta di un metodo contraccettivo? (D10)

Risposte	Efficacia nel prevenire la gravidanza	Assenza di effetti collaterali	Impatto sulla spontaneità sessuale	Costo del contraccettivo	Facilità d'utilizzo
<b>Molto importante</b>	<b>90,3%</b>	<b>75,8%</b>	<b>54,0%</b>	26,6%	<b>44,4%</b>
<b>Abbastanza importante</b>	9,7%	19,4%	32,3%	<b>29,8%</b>	38,7%
<b>Neutrale</b>	0%	4,8%	12,1%	<b>29,8%</b>	14,5%
<b>Poco importante</b>	0%	0%	1,6%	8,1%	2,4%
<b>Per niente importante</b>	0%	0%	0%	5,6%	0%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

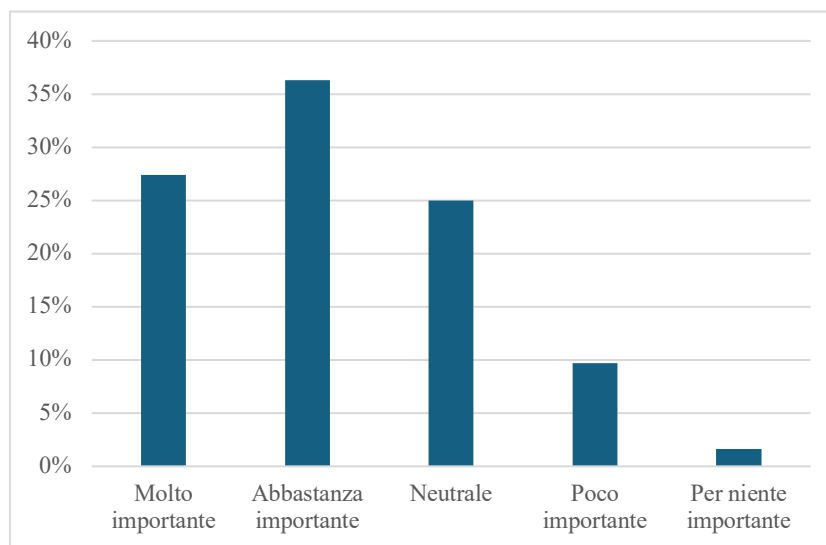


Il fattore più importante è sicuramente l'efficacia nel prevenire la gravidanza con il 90,3% del campione che lo ritiene un fattore molto importante. Immediatamente dopo si colloca l'assenza di effetti collaterali: questi dati confermano che la sicurezza e l'affidabilità medica sono le condizioni non negoziabili per l'accettazione di qualsiasi metodo, inclusa la pillola maschile.

L'impatto sulla spontaneità sessuale e la facilità d'utilizzo sono considerati altrettanto importanti, ma ad un livello inferiore rispetto ai primi due. Questo suggerisce che, pur essendo rilevanti, i partecipanti sono disposti a tollerare una minore spontaneità o praticità purché siano garantiti efficacia e sicurezza. Il costo del contraccettivo, invece, è l'aspetto meno prioritario, con solo il 26,6% che lo ritiene molto importante.

11. Quanto è importante per te avere più opzioni contraccettive oltre al preservativo? (D11)

<b>Risposte</b>	<b>Risposte percentuali</b>
Molto importante	27,4%
<b>Abbastanza importante</b>	<b>36,3%</b>
Neutrale	25,0%
Poco importante	9,7%
Per niente importante	1,6%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>

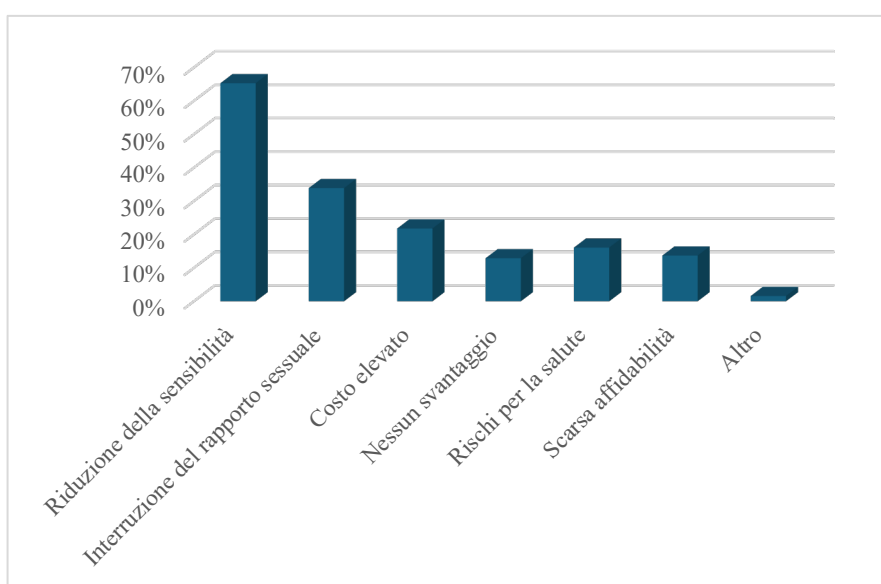


Questa forte richiesta di opzioni diverse superiore al 60% si pone in contrasto con l'alta soddisfazione precedentemente rilevata nella domanda 9 per i metodi contraccettivi attualmente disponibili. Ciò suggerisce che, nonostante una soddisfazione di base, c'è una chiara consapevolezza e desiderio di maggiore scelta e innovazione nell'ambito contraccettivo.

12. Quali sono i principali svantaggi che riscontri nei metodi contraccettivi attuali? (D12)

<b>Risposte</b>	<b>Risposte percentuali</b>
<b>Riduzione della sensibilità</b>	<b>65,3%</b>
Interruzione del rapporto sessuale	33,9%
Costo elevato	21,8%
Nessun svantaggio	12,9%
Rischi per la salute	16,1%
Scarsa affidabilità	13,7%
Altro	1,6%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>

Nota. Si ricorda che il totale delle risposte è maggiore di 100% poiché gli intervistati potevano fornire più di una risposta.

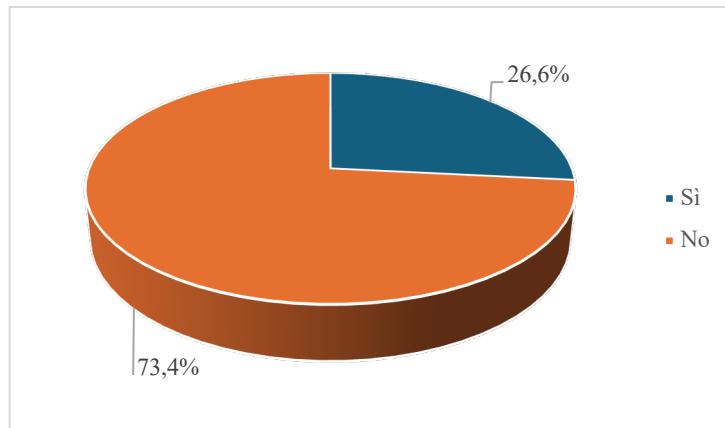


La riduzione della sensibilità è il problema più citato, spesso in combinazione con altri fattori. È un chiaro riflesso dell'uso dominante del preservativo, il quale risulta essere il metodo contraccettivo maschile principale. La sua alta frequenza di menzione indica che la pillola anticoncezionale maschile, non avendo questo svantaggio, potrebbe risolvere il principale ostacolo all'esperienza sessuale attualmente percepito. Anche l'interruzione del rapporto sessuale è chiaramente legata all'uso del preservativo. Le menzioni di rischi per la salute e la scarsa affidabilità,

invece, sono meno frequenti ma comunque significative. In conclusione, la percezione degli svantaggi dei contraccettivi attualmente disponibili è dominata da fattori esperienziali come la sensibilità e l'interruzione del rapporto, i quali potrebbero essere potenzialmente eliminati dalla pillola anticoncezionale maschile.

13. Hai mai sentito parlare della pillola anticoncezionale maschile YCT- 529, attualmente in fase di sperimentazione? (D13)

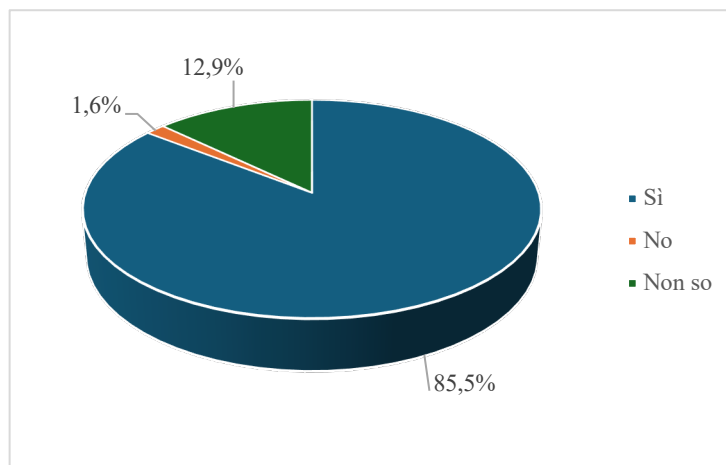
Risposte	Risposte percentuali
Sì	26,6%
No	73,4%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



Un'ampia maggioranza dei partecipanti, pari a circa il 73%, ha dichiarato di non aver mai sentito parlare della pillola anticoncezionale maschile YCT-529. Invece, solo il 26% circa ne era a conoscenza. Questo dato riflette una possibile lacuna informativa generale sui progressi della contraccezione maschile e sottolinea come la conoscenza sui metodi in fase di sperimentazione sia limitata ad una minoranza.

14. Saresti interessato ad utilizzare la pillola anticoncezionale maschile se fosse disponibile? (D14)

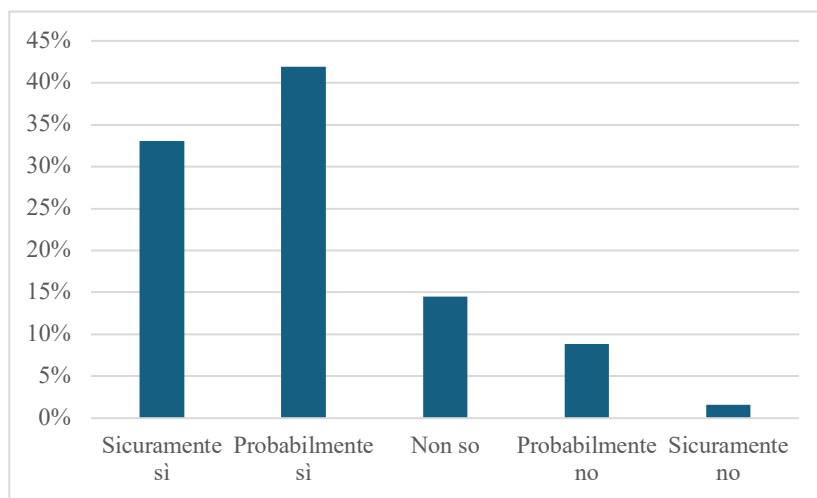
Risposte	Risposte percentuali
<b>Si</b>	<b>43,5%</b>
No	18,5%
Forse	37,9%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



I partecipanti che hanno risposto di sì, il 43,5%, rappresentano la maggioranza, del campione che manifesta un interesse esplicito all'adozione di questo nuovo metodo, evidenziando una forte domanda verso la condivisione della responsabilità contraccettiva ulteriormente avvalorata dalla percentuale dei possibilisti (37,9%).

15. Se la pillola anticoncezionale maschile avesse un'efficacia simile a quella femminile, la considereresti come opzione contraccettiva? (D15)

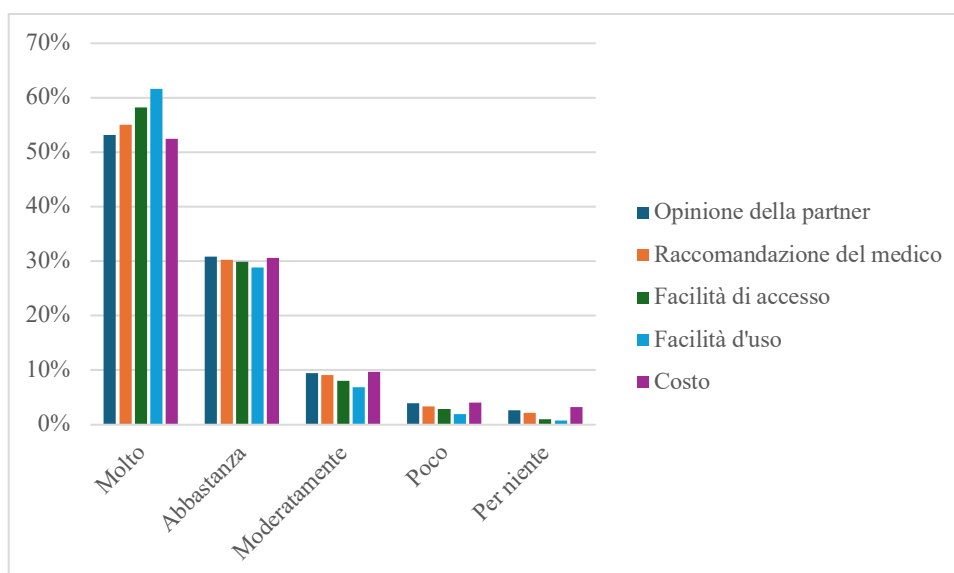
<b>Risposte</b>	<b>Risposte percentuali</b>
Sicuramente sì	33,1%
<b>Probabilmente sì</b>	<b>41,9%</b>
Non so	14,5%
Probabilmente no	8,9%
Sicuramente no	1,6%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



I partecipanti che hanno risposto “sicuramente sì” o “probabilmente sì” rappresentano ben il 75% del campione: ciò dimostra che l'efficacia del farmaco è percepita come uno dei principali fattori determinanti per l'adozione di una nuova opzione contraccettiva.

16. Quanto influirebbero i seguenti fattori sulla tua decisione di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile? (D16)

Risposte	Facilità d'uso	Facilità d'accesso	Raccomandazione del medico	Opinione della partner	Costo
<b>Molto</b>	<b>61,7%</b>	<b>58,2%</b>	<b>55,1%</b>	<b>53,2%</b>	<b>52,4%</b>
<b>Abbastanza</b>	28,8%	29,9%	30,2%	30,8%	30,6%
<b>Moderatamente</b>	6,8%	8,0%	9,1%	9,4%	9,7%
<b>Poco</b>	1,9%	2,9%	3,4%	3,9%	4,0%
<b>Per niente</b>	0,8%	1,0%	2,2%	2,7%	3,2%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

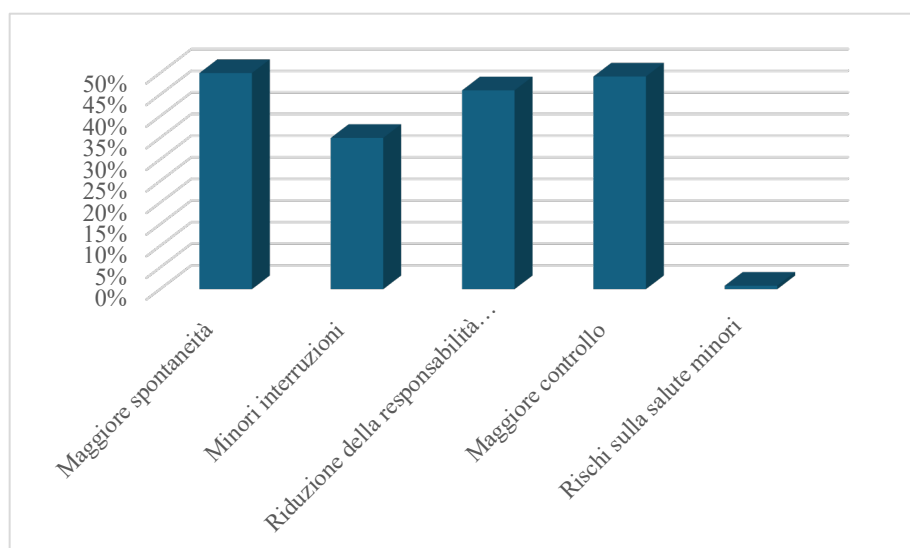


La facilità d'uso e la facilità d'accesso sono i fattori più influenti: ciò suggerisce che la praticità quotidiana del metodo sarà cruciale per la sua adozione. La raccomandazione del medico e l'opinione della partner sono il terzo e il quarto fattore più influenti. Il costo, infine, è il fattore meno influente tra i cinque fattori quando è percepito come molto importante, ma rimane comunque un elemento significativo nella scelta.

17. Quali sarebbero i principali fattori che ti spingerebbero a scegliere la pillola anticoncezionale maschile? (D17)

Risposte	Risposte percentuali
<b>Maggiore spontaneità nel rapporto sessuale</b>	<b>50,0%</b>
Minori interruzioni durante il rapporto sessuale	35,0%
Riduzione della responsabilità contraccettiva della partner	46,0%
Maggiore controllo sulla contraccezione	49,2%
Rischi sulla salute minori	0,8%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>

Nota. Si ricorda che il totale delle risposte è maggiore di 100% poiché gli intervistati potevano fornire più di una risposta.

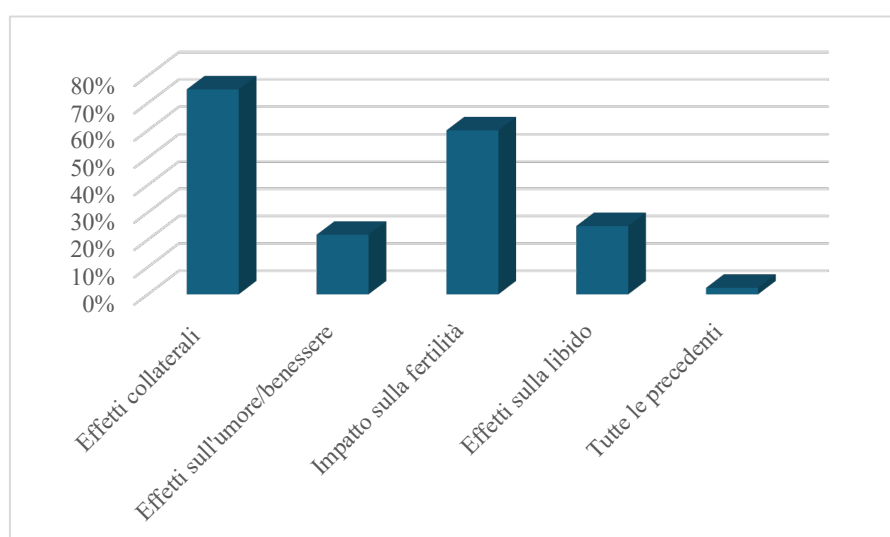


Tra i fattori più citati troviamo la maggiore spontaneità nel rapporto sessuale, (50,0%). Anche la riduzione della responsabilità contraccettiva della partner è molto presente: il fattore, infatti, compare nel 46,0% dei casi. Il maggiore controllo sulla contraccezione compare, invece, nel 49,2% delle risposte. I risultati mostrano che la motivazione alla scelta della pillola maschile è equamente distribuita tra benefici esperienziali, come la spontaneità sessuale, e benefici relazionali/ sociali, come la responsabilità condivisa.

18. Quali sono le tue maggiori preoccupazioni riguardo l'assunzione della pillola anticoncezionale maschile? (D18)

Risposte	Risposte percentuali
<b>Effetti collaterali a lungo termine</b>	<b>75,0%</b>
Effetti sull'umore/ benessere psicologico	21,8%
Impatto sulla fertilità	60,0%
Effetti sulla libido e/o funzione sessuale	25,0%
Tutte le precedenti	2,4%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>

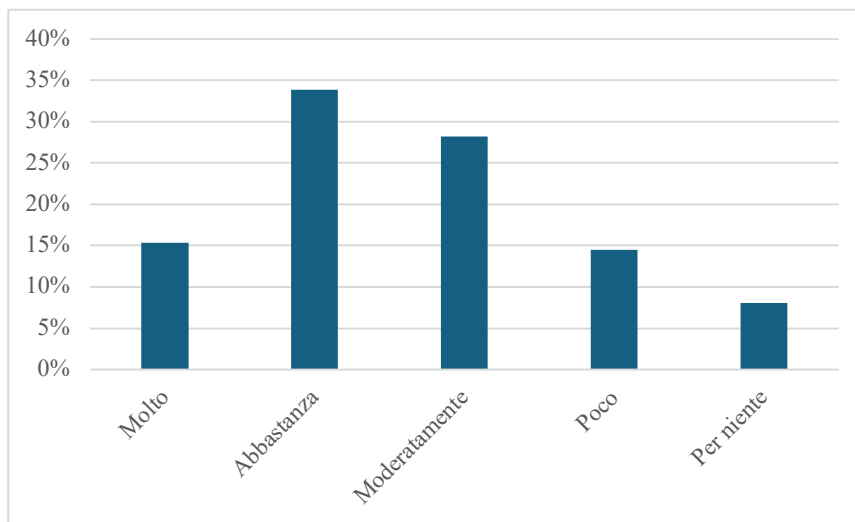
Nota. Si ricorda che il totale delle risposte è maggiore di 100% poiché gli intervistati potevano fornire più di una risposta.



I dati raccolti evidenziano che le preoccupazioni maggiori riguardo l'assunzione della pillola anticoncezionale maschile sono gli effetti collaterali a lungo termine, preoccupazione indicata dal 75,0% dei rispondenti, e l'impatto sulla fertilità, con il 60,0% delle risposte. Ciò riflette una profonda cautela nei confronti della salute generale nel tempo e una richiesta di reversibilità per preservare l'integrità della capacità riproduttiva. Gli altri fattori, come umore/ benessere psicologico al 21,8% e gli effetti sulla libido/ funzione sessuale al 25,0%) pur essendo significativi, si collocano a un livello di preoccupazione nettamente inferiore rispetto ai rischi sistemici e riproduttivi.

19. Quanto ti preoccupa l'idea di dover assumere un farmaco quotidianamente per la contraccezione in relazione alla possibile dimenticanza di assunzione? (D19)

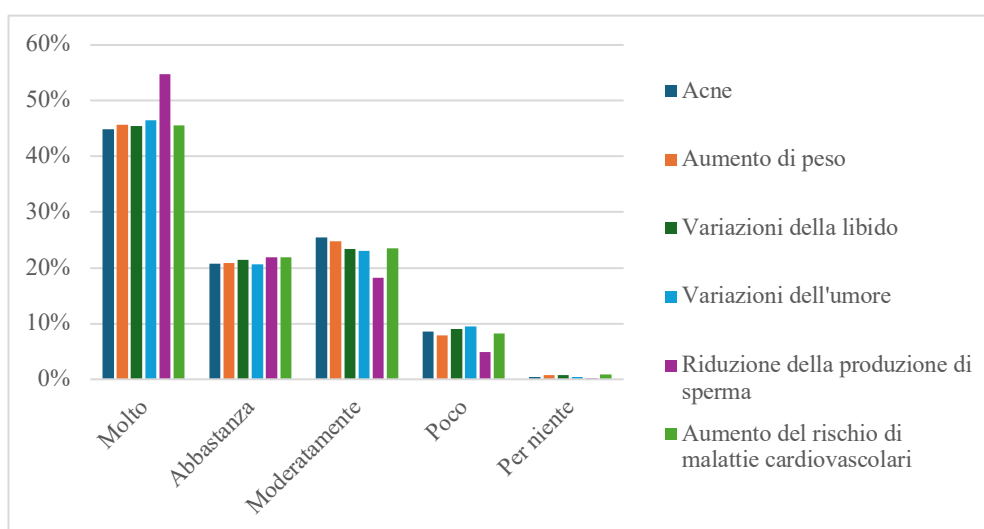
<b>Risposte</b>	<b>Risposte percentuali</b>
Molto	15,3%
<b>Abbastanza</b>	<b>33,9%</b>
Moderatamente	28,2%
Poco	14,5%
Per niente	8,1%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



Sommando le risposte "molto", "abbastanza" e "moderatamente preoccupato", si ottiene circa il 77% del campione. Solo una minoranza, circa il 23%, invece, si dichiara poco o per niente preoccupata. Questa preoccupazione riguardo l'adesione alla terapia e il rischio di dimenticanza rappresenta un fattore critico da considerare nello sviluppo e nella promozione di un contraccettivo maschile orale.

20. Quanto ti preoccupano i seguenti potenziali effetti collaterali della pillola anticoncezionale maschile? (D20)

Risposte	Acne	Aumento di peso	Variazioni della libido	Variazioni dell'umore	Aumento delle malattie cardiovascolari	Riduzione della produzione di sperma
<b>Molto</b>	<b>44,9%</b>	<b>45,6%</b>	<b>45,4%</b>	<b>46,5%</b>	<b>45,5%</b>	<b>54,8%</b>
<b>Abbastanza</b>	20,7%	20,9%	21,4%	20,6%	21,9%	21,9%
<b>Moderatamente</b>	25,4%	24,7%	23,4%	23,0%	23,5%	18,3%
<b>Poco</b>	8,5%	7,9%	9,0%	9,5%	8,2%	4,9%
<b>Per niente</b>	0,4%	0,8%	0,8%	0,4%	0,9%	0,2%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

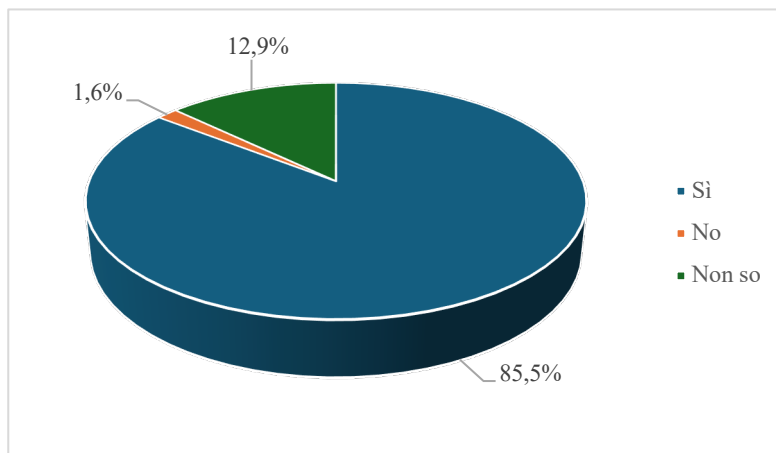


L'effetto che suscita la maggiore preoccupazione è la riduzione della produzione di sperma, con il 54.8% dei partecipanti che si dichiara molto preoccupato. Questo dato, dunque, sottolinea che la funzionalità riproduttiva a lungo termine è il timore principale. L'aumento del rischio di malattie cardiovascolari e le variazioni della libido e dell'umore si collocano immediatamente dopo, con un'incidenza di preoccupazione simile (circa 45.5%- 46.5%). Ciò indica che i rischi per la salute e gli effetti sul benessere psicofisico sono anch'essi considerati barriere critiche all'adozione della pillola anticoncezionale maschile. Anche l'acne e l'aumento di peso, pur essendo meno gravi dal punto di vista medico, mantengono un alto livello di allarme. Nonostante l'alta percentuale di preoccupazione in tutte le categorie, si stabilisce una chiara

priorità: i timori che mettono a rischio la fertilità futura, come una possibile riduzione di sperma, sono il fattore di resistenza più critico alla pillola anticoncezionale maschile.

21. Saresti più propenso a utilizzare la pillola se gli studi dimostrassero che la sua azione è completamente reversibile e che non ha effetti a lungo termine sulla fertilità? (D21)

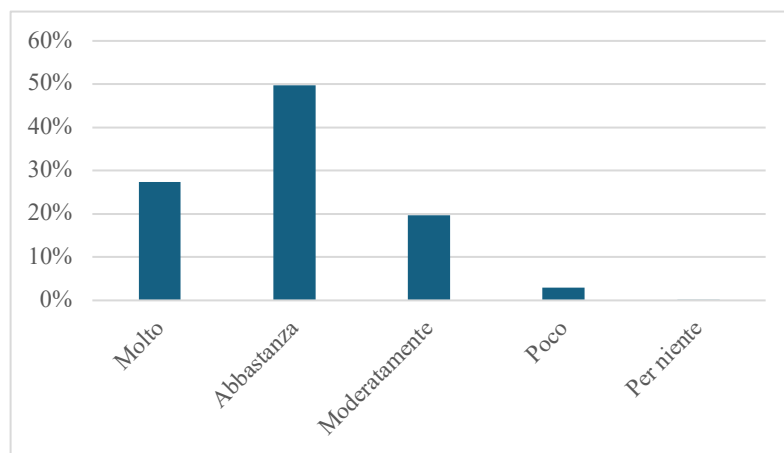
Risposte	Risposte percentuali
<b>Si</b>	<b>85,5%</b>
No	1,6%
Non so	12,9%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



La stragrande maggioranza del campione, pari circa all'86%, dichiara che sarebbe più propenso all'uso se le condizioni enunciate nella domanda fossero soddisfatte.

22. Quanto ti fideresti dell'efficacia dichiarata della pillola anticoncezionale maschile? (D22)

<b>Risposte</b>	<b>Risposte percentuali</b>
Molto	27,4%
<b>Abbastanza</b>	<b>49,8%</b>
Moderatamente	19,6%
Poco	3,0%
Per niente	0,2%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>

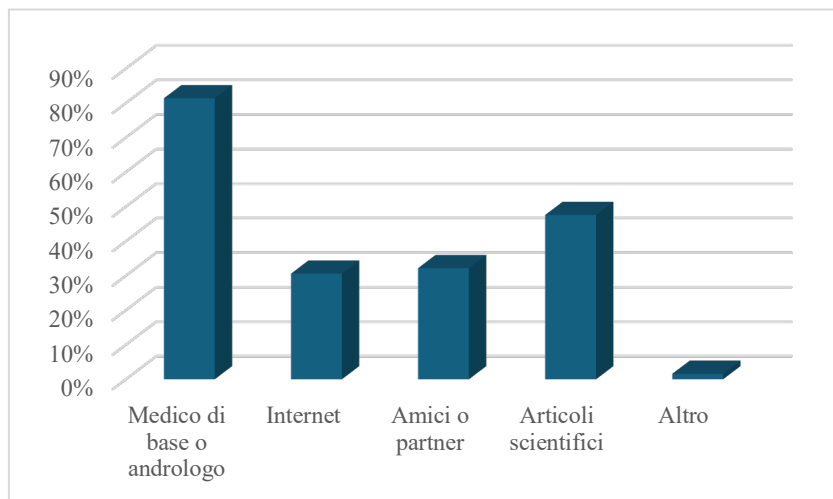


La grande maggioranza del campione si colloca sui livelli di fiducia più alti: i rispondenti “molto”, “abbastanza” ammontano in totale al 77,2%. Questa netta prevalenza di fiducia, a cui si aggiunge il 19,6% di “moderatamente” fiduciosi, rappresenta un dato estremamente incoraggiante per la potenziale accettazione del nuovo prodotto contraccettivo.

23. Quali fonti di informazione utilizzeresti per informarti sulla pillola anticoncezionale maschile? (D23)

<b>Risposte</b>	<b>Risposte percentuali</b>
<b>Medico di base o andrologo</b>	<b>81,4%</b>
Internet	30,6%
Amici o partner	32,2%
Articoli scientifici	47,6%
Altro	1,6%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>

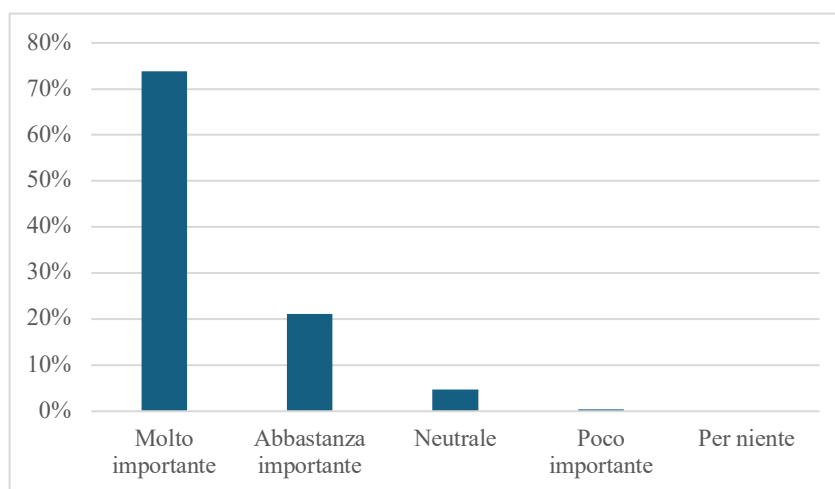
Nota. Si ricorda che il totale delle risposte è maggiore di 100% poiché gli intervistati potevano fornire più di una risposta.



I risultati stabiliscono che, nonostante l'ampio uso di internet per la possibile ricerca iniziale, la validazione finale e la fonte primaria di riferimento per una decisione così delicata è il professionista sanitario (medico o andrologo), spesso supportato da dati scientifici. Ciò suggerisce che la strategia di diffusione e accettazione del nuovo metodo dovrà necessariamente passare attraverso la formazione e il canale della medicina di base e specialistica.

24. Quanto è importante per te discutere apertamente delle scelte contraccettive con la tua partner? (D24)

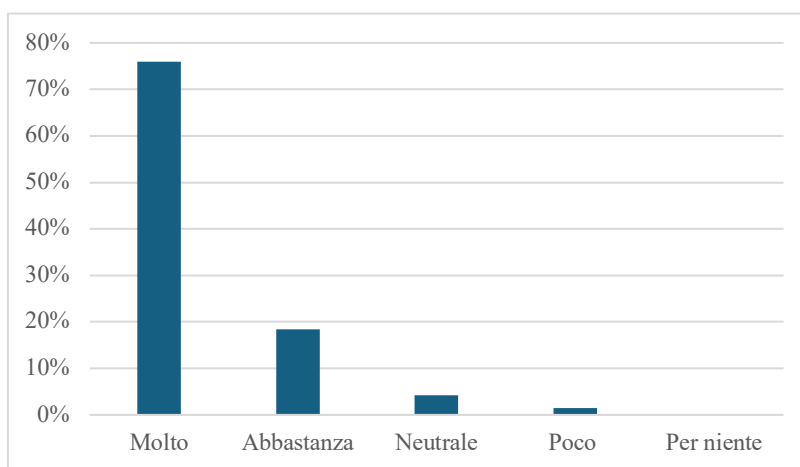
Risposte	Risposte percentuali
<b>Molto importante</b>	<b>73,8%</b>
Abbastanza importante	21,1%
Neutrale	4,7%
Poco importante	0,4%
Per niente importante	0%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



La stragrande maggioranza, oltre il 90% dei partecipanti, ritiene il confronto con la partner "molto importante" o "abbastanza importante". Questo dato è cruciale: dimostra che, al di là della propensione personale all'uso di un contraccettivo maschile, l'assunzione di responsabilità è vista come una scelta di coppia e non individuale.

25. Quanto ti senti a tuo agio a discutere apertamente delle scelte contraccettive con la tua partner? (D25)

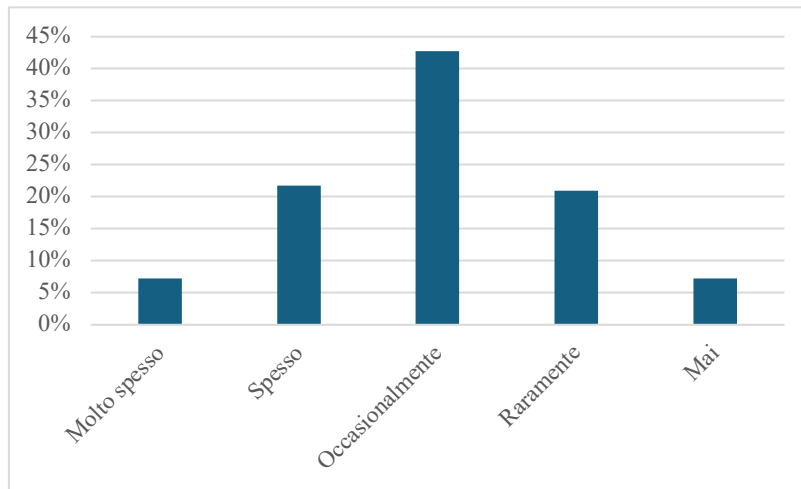
Risposte	Risposte percentuali
<b>Molto</b>	<b>76,0%</b>
Abbastanza	18,4%
Neutrale	4,2%
Poco	1,4%
Per niente	0%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



La maggioranza dei partecipanti, il 76%, si dichiara “molto” a suo agio nel dialogo con la partner riguardo le scelte contraccettive per la coppia, mentre solo un'esigua minoranza si posiziona sui livelli più bassi di agio. Questo dato non solo conferma l'importanza del confronto in ambito contraccettivo nella coppia, ma stabilisce anche la propensione ad intraprendere tale dialogo.

26. Con quale frequenza discuti di contraccezione con la tua partner? (D26)

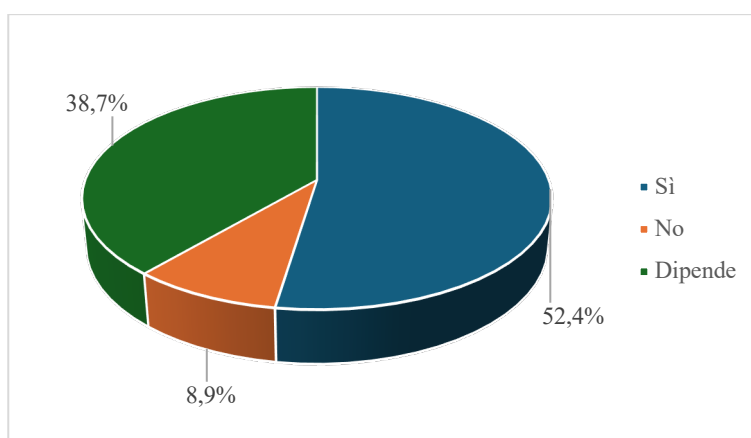
Risposte	Risposte percentuali
Molto spesso	7,3%
Spesso	21,8%
<b>Occasionalmente</b>	<b>42,7%</b>
Raramente	21,0%
Mai	7,3%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



La maggioranza dei soggetti discute dell'argomento "occasionalmente" con la partner. Sommando, invece, "raramente" e "mai" si ottiene un significativo 28% circa del campione che discute della contraccezione con la partner con scarsissima frequenza. Nonostante l'alta importanza attribuita alla discussione tra partner e il grande agio percepito con la partner, la frequenza effettiva della comunicazione è medio- bassa. Ciò potrebbe essere indotto anche dal fatto che una volta presa la decisione di adottare un metodo contraccettivo le occasioni di dialogo sul tema naturalmente diminuiscono.

27. Saresti disposto a cambiare il metodo contraccettivo abituale se la tua partner preferisse che tu utilizzassi la pillola anticoncezionale maschile, in questo modo condividendo la responsabilità contraccettiva? (D27)

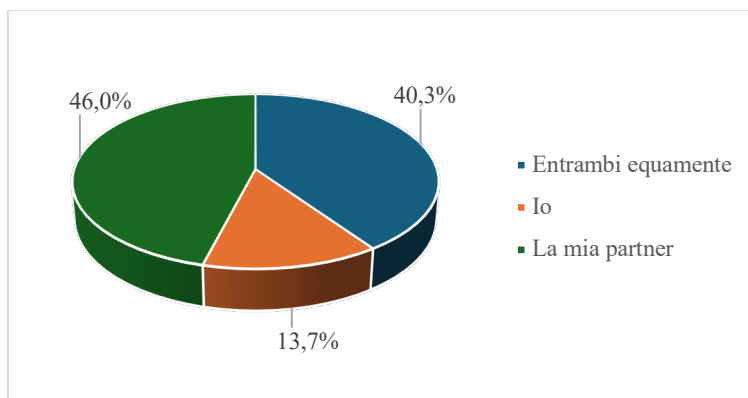
Risposte	Risposte percentuali
<b>Si</b>	<b>52,4%</b>
No	8,9%
Dipende	38,7%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



La maggioranza dei rispondenti, poco più del 52%, si dichiara disponibile alla possibile assunzione della pillola anticoncezionale maschile. La quota di "dipende" è anch'essa molto elevata, suggerendo una disponibilità potenziale all'adozione di questo nuovo possibile metodo contraccettivo seppur con qualche remora o dubbio. La resistenza all'assunzione ("no") è limitata a meno del 9%: questo risultato non solo rafforza l'interesse per la pillola anticoncezionale maschile ma sottolinea anche la volontà del campione di assumersi attivamente la responsabilità contraccettiva.

28. Attualmente chi ritieni che si assuma la maggior parte della responsabilità per la contraccezione nella tua relazione? (D28)

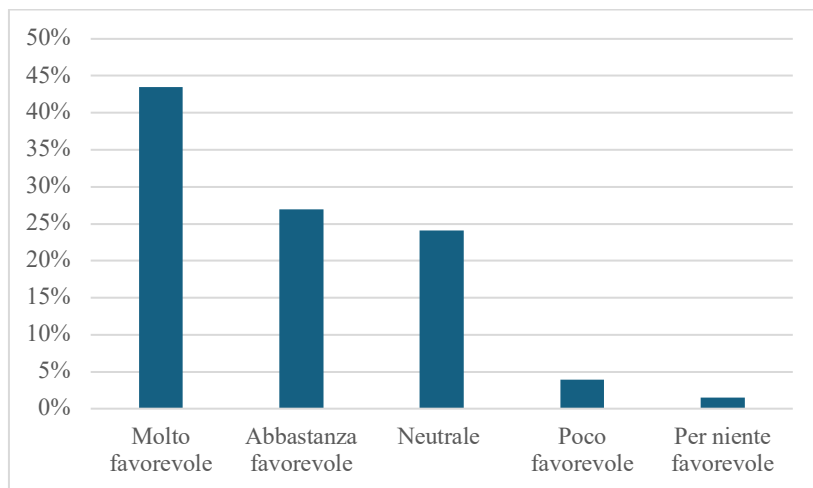
<b>Risposte</b>	<b>Risposte percentuali</b>
Entrambi equamente	40,3%
Io	13,7%
<b>La mia partner</b>	<b>46,0%</b>
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



La risposta più frequente è “la mia partner”, con circa il 46% del campione che indica la donna come la figura responsabile della contraccezione nella coppia. La percezione di una responsabilità condivisa (“entrambi equamente”) è vicina, con circa il 40% delle risposte. È marginale, invece, la quota di chi ritiene che la responsabilità maggiore sia a carico proprio. Nonostante l'alta propensione teorica a cambiare metodo per condividere la responsabilità contraccettiva, nella realtà del campione la responsabilità continua a pendere sul lato femminile.

29. Quanto saresti favorevole a discutere con la tua partner l'idea di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile come metodo contraccettivo principale? (D29)

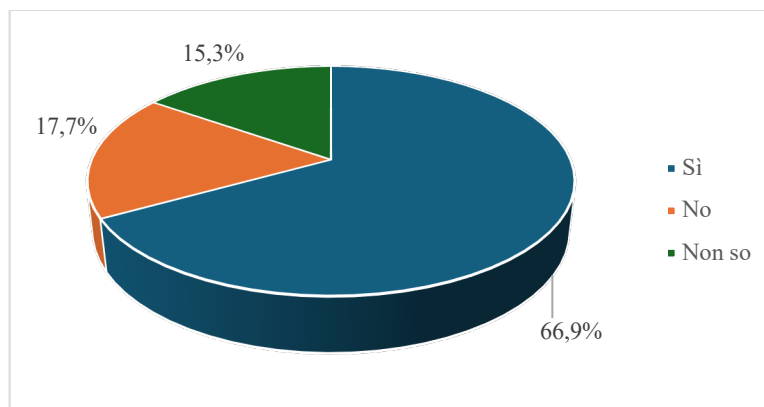
<b>Risposte</b>	<b>Risposte percentuali</b>
<b>Molto favorevole</b>	<b>43,5%</b>
Abbastanza favorevole	27,0%
Neutrale	24,1%
Poco favorevole	3,9%
Per niente favorevole	1,5%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



Sommando i rispondenti "molto favorevole" e "abbastanza favorevole", si ottiene una quota consistente del 70,5%, i quali, quindi, si dichiarano apertamente propensi a discutere questo scenario. La resistenza a discuterne, invece, (risposte "poco" e "per niente") rimane marginale.

30. Pensi che nella società attuale ci sia maggiore pressione sulle donne riguardo la contraccezione? (D30)

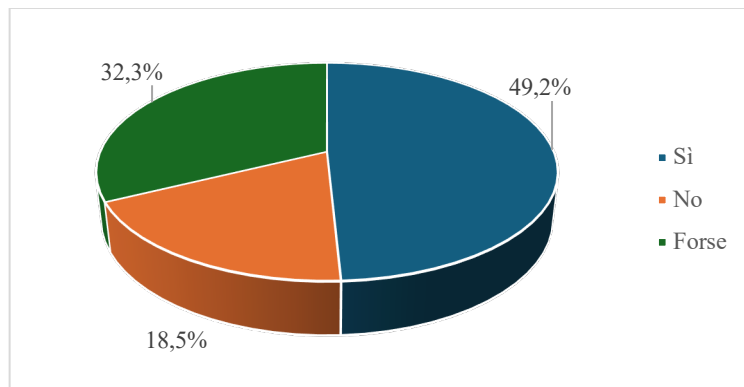
<b>Risposte</b>	<b>Risposte percentuali</b>
<b>Si</b>	<b>66,9%</b>
No	17,7%
Non so	15,3%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



La maggioranza di rispondenti, pari a due terzi del campione, risponde "sì", riconoscendo l'esistenza di una maggiore pressione sociale sulle donne in questo ambito. Solo il 15% circa, invece, non è d'accordo. La percezione diffusa di questo squilibrio di pressione, combinata con la consapevolezza che la partner si assume la maggior responsabilità contraccettiva, rafforza e giustifica la propensione all'uso della pillola anticoncezionale maschile come strumento per riequilibrare le dinamiche di genere.

31. Credi che la pillola anticoncezionale maschile possa contribuire a cambiare le norme sociali legate alla contraccezione? (D31)

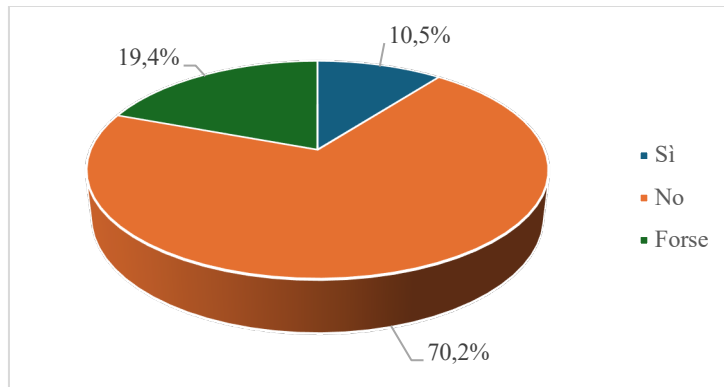
Risposte	Risposte percentuali
Sì	49,2%
No	18,5%
Forse	32,3%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



La maggioranza relativa, quasi la metà del campione, è convinta che la pillola anticoncezionale maschile possa generare un cambiamento sociale. Solo il 19% circa del campione ritiene che tale farmaco non possa cambiare, invece, le norme sociali esistenti.

32. Pensi che l'uso della pillola anticoncezionale maschile possa essere visto come una diminuzione di mascolinità? (D32)

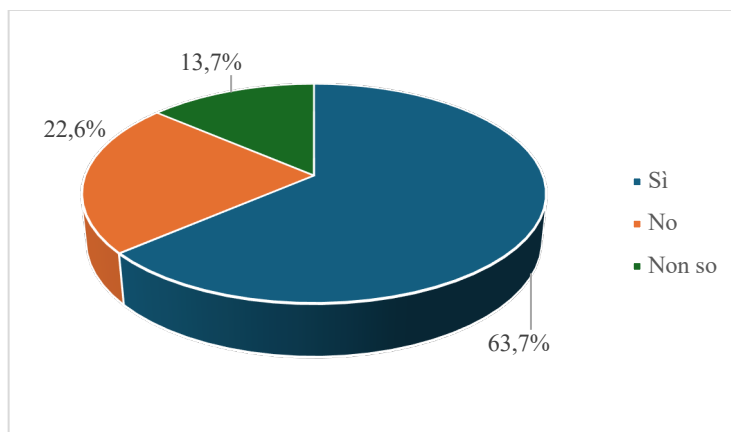
<b>Risposte</b>	<b>Risposte percentuali</b>
Sì	10,5%
<b>No</b>	<b>70,2%</b>
Forse	19,4%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



Una netta maggioranza di rispondenti, pari al 70,2% del campione, risponde "no", respingendo l'idea che l'assunzione di responsabilità contraccettiva intacchi la mascolinità. Il "sì" è limitato a solo il 10,5% dei soggetti partecipanti. Questo dato è fondamentale: dimostra che all'interno di questo campione la contraccezione maschile è vista come un atto di responsabilità compatibile con la propria identità maschile.

33. Pensi che la pillola anticoncezionale maschile possa dare agli uomini un maggiore senso di controllo rispetto al preservativo? (D33)

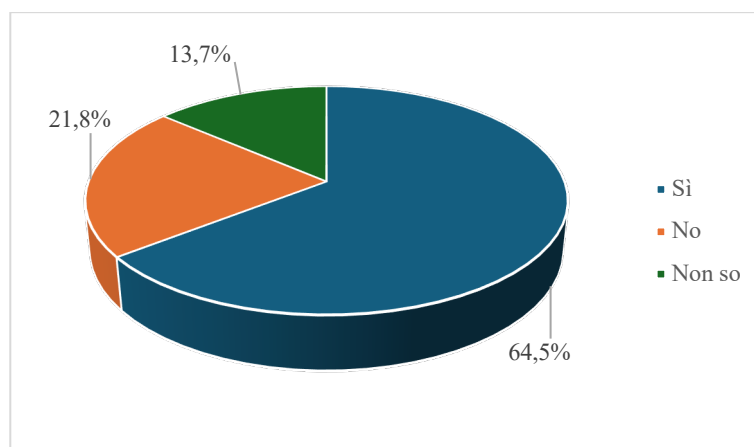
Risposte	Risposte percentuali
Si	<b>63,7%</b>
No	22,6%
Non so	13,7%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



Una chiara maggioranza, pari a circa il 64% dei rispondenti, ritiene che la pillola maschile conferisca un maggiore senso di controllo. Solo il 23% circa, invece, non è d'accordo con tale affermazione. Questo dato suggerisce che la pillola anticoncezionale maschile non è vista solo come un metodo di contraccezione, ma anche come un miglioramento qualitativo nell'esperienza sessuale e nella gestione della pianificazione familiare.

34. Pensi che la disponibilità della pillola anticoncezionale maschile possa portare ad una maggiore uguaglianza di genere nella contraccezione?  
(D34)

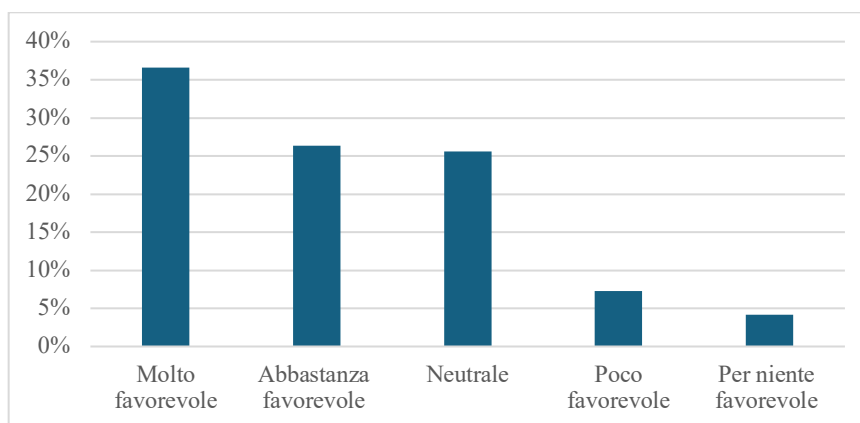
Risposte	Risposte percentuali
<b>Si</b>	<b>64,5%</b>
No	21,8%
Non so	13,7%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



Una significativa maggioranza, pari al 65% circa dei rispondenti, ritiene che il nuovo metodo contraccettivo possa aumentare l'uguaglianza di genere. Questo dato rafforza la visione secondo la quale la pillola anticoncezionale maschile non è vista solo come una novità medica, ma come un catalizzatore per il cambiamento dei ruoli di genere in ambito contraccettivo.

35. Pensi che un uomo che usa la pillola anticoncezionale sia più responsabile e si prenda più cura della propria partner? (D35)

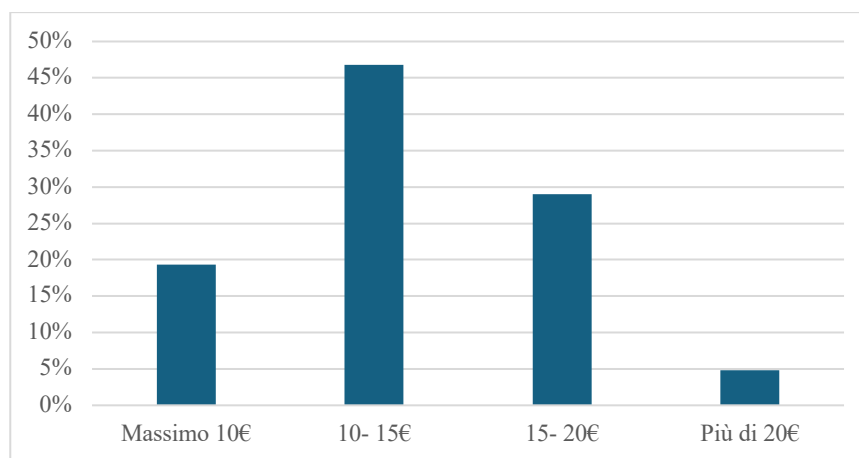
<b>Risposte</b>	<b>Risposte percentuali</b>
<b>Molto favorevole</b>	<b>36,6%</b>
Abbastanza favorevole	26,3%
Neutrale	25,6%
Poco favorevole	7,3%
Per niente favorevole	4,1%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



Sommando le categorie “molto favorevole” e “abbastanza favorevole” si ottiene una quota significativa di partecipanti (62,9%) che associa positivamente l'uso del nuovo metodo contraccettivo ad una maggiore responsabilità e cura della partner. Questa percezione è rafforzata dal fatto che solo una minoranza (circa l’11,4%) si posiziona sui livelli negativi. L'uso della pillola maschile sembra visto non solo come un atto medico, ma come un segnale positivo di maturità e attenzione alla relazione, in linea con la volontà di condividere la responsabilità contraccettiva.

36. Quale sarebbe un prezzo accettabile per una confezione mensile di pillola anticoncezionale maschile? (D36)

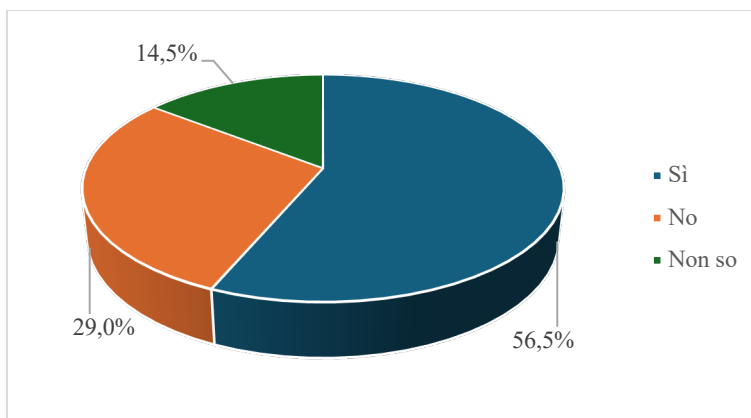
<b>Risposte</b>	<b>Risposte percentuali</b>
Massimo 10€	19,4%
<b>10- 15€</b>	<b>46,8%</b>
15- 20€	29,0%
Più di 20€	4,8%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



Quasi la metà del campione, circa il 47% dei rispondenti, ritiene che la fascia 10-15€ sia il prezzo ideale per la pillola anticoncezionale maschile. Aggiungendo i rispondenti che accettano la fascia 15-20€, si nota che circa il 76% del campione ritiene accettabile un costo compreso tra i 10€ e i 20€ al mese. Questo dato stabilisce una fascia di prezzo possibile (10€-20€) per il successo commerciale del prodotto, indicando che la sua commercializzazione dovrà allinearsi alle aspettative economiche del target per massimizzarne l'accettazione.

37. Pensi che la pillola anticoncezionale maschile dovrebbe essere coperta dal Sistema Sanitario Nazionale? (D37)

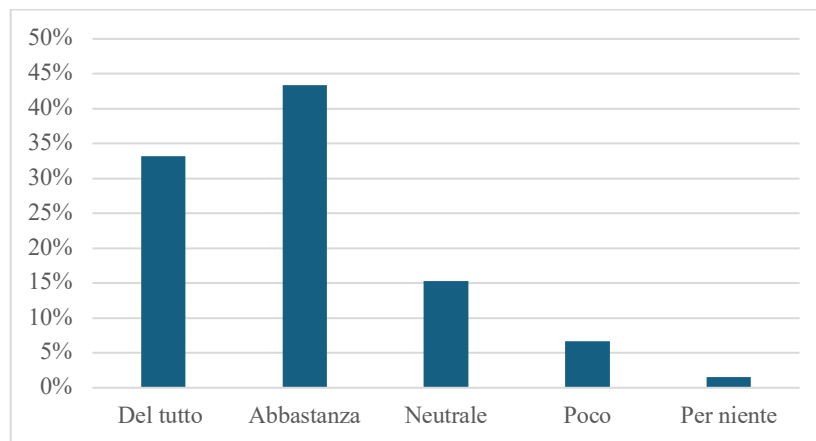
Risposte	Risposte percentuali
<b>Si</b>	<b>56,5%</b>
No	29,0%
Non so	14,5%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



La maggioranza assoluta, pari a circa il 56% dei rispondenti, ritiene che il costo del contraccettivo maschile debba essere sostenuto dal Sistema Sanitario Nazionale. Circa un terzo del campione, invece, si oppone a questa idea. La richiesta di copertura medica è coerente con la percezione della contraccezione come strumento per l'uguaglianza di genere e con la consapevolezza della sensibilità al prezzo, indicando che la gratuità o il costo ridotto tramite SSN potrebbe essere un fattore determinante per l'adozione del farmaco su larga scala.

38. In conclusione, considerate tutte le argomentazioni sviluppate nel corso del questionario, quanto saresti disposto a prendere in esame l'ipotesi di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile? (D38)

Risposte	Risposte percentuali
Del tutto	33,2%
<b>Abbastanza</b>	<b>43,4%</b>
Neutrale	15,3%
Poco	6,6%
Per niente	1,5%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>



Sommando le categorie positive, si osserva che la maggioranza, pari al 76,6% del campione, è del tutto o abbastanza disposta a prendere in esame l'ipotesi di utilizzo della pillola anticoncezionale maschile. La quota di incertezza rappresentata dalla categoria "neutrale" è significativa, mentre i livelli di rifiuto sono marginali (circa l'8,1% combinato). Questo dato finale funge da convalida sintetica di tutti i risultati precedenti, come il forte interesse, l'alta fiducia, il desiderio di condivisione della responsabilità contraccettiva e il percepito beneficio sociale, indicando che il potenziale bacino di utenza per la pillola anticoncezionale maschile è molto ampio e recettivo all'interno del target demografico studiato. L'adozione su larga scala dipende ora prevalentemente dalla risoluzione delle barriere legate alla sicurezza/reversibilità e alla facilità di accesso.

#### 4.1.1 Sintesi dei risultati del lavoro a totale ricerca

L'analisi dei dati raccolti dal lavoro di ricerca rivela un'opinione prevalentemente favorevole e proattiva della popolazione maschile che ha partecipato allo studio riguardo l'introduzione della prima pillola anticoncezionale maschile, pur evidenziando delle chiare barriere legate alla sicurezza del farmaco ed al suo potenziale prezzo.

Nonostante una contenuta conoscenza specifica della pillola anticoncezionale maschile YCT-529 (solo il 26,6% dei soggetti intervistati ne aveva sentito parlare), l'interesse generale verso il farmaco nel campione è superiore: il 43,4% dei soggetti si dichiara interessato ad un potenziale utilizzo di tale farmaco. Indubbiamente, ciò indica un desiderio di innovazione contraccettiva e di alternative innovative ai metodi contraccettivi maschili abituali, tra cui il preservativo, il quale viene percepito da una fascia di uomini come un metodo che spesso riduce la spontaneità. La disponibilità finale a prendere in esame l'utilizzo della pillola anticoncezionale maschile all'interno del campione si attesta ad un valore medio di 3,65 su 5 (calcolato sulla base dei dati forniti nell'ultima domanda D38), confermando che, dopo aver considerato rischi e benefici del farmaco in esame, la maggior parte dei partecipanti è orientata positivamente verso nuovi orizzonti contraccettivi.

Tuttavia, l'opinione dei partecipanti allo studio è fortemente condizionata dalla necessità di rassicurazioni scientifiche: il 75% circa dei soggetti, infatti, dichiara che la propensione all'uso della pillola anticoncezionale maschile aumenterebbe drasticamente se fosse dimostrata la completa reversibilità dell'azione e l'assenza di effetti a lungo termine sulla fertilità. Le principali preoccupazioni emerse dal lavoro di ricerca sono proprio focalizzate sugli effetti collaterali a lungo termine (circa il 75% dei partecipanti) e sull'impatto sulla fertilità (circa il 60% dei partecipanti), rivelando una cautela primariamente incentrata sulla salute.

Dal punto di vista economico, invece, si delinea un'aspettativa di costo contenuto per tale farmaco: quasi la metà dei rispondenti (circa il 47%) ritiene

un prezzo accettabile per il farmaco tra i 10 e i 15 euro per una confezione mensile, mentre circa un 19,4% dei rispondenti accetterebbe un costo massimo di 10 euro. In linea con l'importanza percepita del nuovo metodo, la maggioranza qualificata (il 56,5 % dei rispondenti) si esprime a favore della copertura della pillola anticoncezionale maschile da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). È importante ricordare che attualmente la pillola anticoncezionale femminile è un farmaco di fascia C nel SSN, ovvero risulta essere un farmaco il cui costo è completamente a carico del cittadino, escluse casistiche specifiche, come condizioni socioeconomiche o età inferiore ai 25 anni, per le quali il farmaco risulta dispensato gratuitamente tramite consultori familiari di alcune Regioni italiane.

La pillola anticoncezionale maschile è percepita, dunque, come un importante strumento di equità all'interno del campione preso in considerazione. Circa il 64,5% degli intervistati ritiene, infatti, che l'immissione in commercio della pillola anticoncezionale maschile possa portare ad una maggiore uguaglianza di genere nella contraccezione e molti credono che il suo uso possa contribuire a cambiare le norme sociali attuali. È particolarmente interessante notare come la propensione all'utilizzo della pillola anticoncezionale maschile non sia spinto dal desiderio di sottrarsi alla responsabilità contraccettiva, ma dalla volontà di condividerla attivamente con la propria partner.

In conclusione, l'opinione degli intervistati risulta matura ed aperta all'innovazione contraccettiva, subordinando la massiccia adozione del farmaco al superamento del principale scoglio, il quale non è di natura sociale o economica, bensì medico-scientifica in termini di sicurezza a lungo termine.

## 4.2 Approfondimenti: incroci statistici

A conclusione dell'analisi precedentemente riportata, che ha delineato il profilo del campione e le distribuzioni di frequenza delle variabili chiave, il presente paragrafo si dedica agli approfondimenti statistici. L'obiettivo primario è, dunque, quello di andare oltre la semplice descrizione delle variabili per comprendere le relazioni e le dipendenze statistiche esistenti tra i costrutti tematici principali indagati dal questionario. Questa fase è essenziale per verificare le ipotesi di ricerca formulate all'inizio dello studio e per identificare eventuali segmenti di popolazione che mostrano un'accettazione o una resistenza significativamente diverse nei confronti della pillola anticoncezionale maschile.

Per garantire una migliore lettura e interpretazione dei risultati, si riporta il sommario dei confronti tra variabili effettuati:

1. Hai mai sentito parlare della pillola anticoncezionale maschile YCT- 529, attualmente in fase di sperimentazione? (D13) vs Saresti interessato ad utilizzare la pillola anticoncezionale maschile se fosse disponibile? (D14)
2. Quanto sei informato sui metodi anticoncezionali maschili attualmente disponibili? (D8) vs Hai mai sentito parlare della pillola anticoncezionale maschile YCT- 529, attualmente in fase di sperimentazione? (D13)
3. Se la pillola anticoncezionale maschile avesse un'efficacia simile a quella femminile, la considereresti come opzione contraccettiva? (D15) vs Saresti interessato ad utilizzare la pillola anticoncezionale maschile se fosse disponibile? (D14)
4. Saresti interessato ad utilizzare la pillola anticoncezionale maschile se fosse disponibile? (D14) vs Età (D1)
5. Quanto influirebbero i seguenti fattori sulla tua decisione di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile? (D16) vs Quale tra questi aspetti è più importante per te nella scelta di un metodo contraccettivo? (D10)
6. Quanto influirebbero i seguenti fattori sulla tua decisione di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile? (D16) vs In conclusione, considerate tutte le argomentazioni sviluppate nel corso del questionario, quanto saresti disposto a

prendere in esame l'ipotesi di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile? (D38)

7. Saresti interessato ad utilizzare la pillola anticoncezionale maschile se fosse disponibile? (D14) vs In conclusione, considerate tutte le argomentazioni sviluppate nel corso del questionario, quanto saresti disposto a prendere in esame l'ipotesi di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile? (D38)

8. Quali sono le tue maggiori preoccupazioni riguardo l'assunzione della pillola anticoncezionale maschile? (D18) vs Saresti più propenso a utilizzare la pillola se gli studi dimostrassero che la sua azione è completamente reversibile e che non ha effetti a lungo termine sulla fertilità? (D21)

9. Quanto ti preoccupano i seguenti potenziali effetti collaterali della pillola anticoncezionale maschile? (D20) vs Saresti interessato ad utilizzare la pillola anticoncezionale maschile se fosse disponibile? (D14)

10. Quanto influirebbero i seguenti fattori sulla tua decisione di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile? - Facilità d'uso (D16) vs Quanto ti preoccupa l'idea di dover assumere un farmaco quotidianamente per la contraccezione in relazione alla possibile dimenticanza di assunzione? (D19)

11. Saresti disposto a cambiare il metodo contraccettivo abituale se la tua partner preferisse che tu utilizzassi la pillola anticoncezionale maschile, in questo modo condividendo la responsabilità contraccettiva? (D27) vs Attualmente chi ritieni che si assuma la maggior parte della responsabilità per la contraccezione nella tua relazione? (D28)

12. Quanto è importante per te discutere apertamente delle scelte contraccettive con la tua partner? (D24) vs Quanto ti senti a tuo agio a discutere apertamente delle scelte contraccettive con la tua partner? (D25)

13. Pensi che la disponibilità della pillola anticoncezionale maschile possa portare ad una maggiore uguaglianza di genere nella contraccezione? (D34) vs Pensi che un uomo che usa la pillola anticoncezionale sia più responsabile e si prenda più cura della propria partner? (D35)

1. Hai mai sentito parlare della pillola anticoncezionale maschile YCT- 529, attualmente in fase di sperimentazione? (D13) vs Saresti interessato ad utilizzare la pillola anticoncezionale maschile se fosse disponibile? (D14)

<b>Domanda 13</b>	<b>Domanda 14</b>			
<b>Risposte</b>	<b>Forse</b>	<b>No</b>	<b>Sì</b>	<b>Totale complessivo</b>
<b>Sì</b>	25,5%	17,4%	<b>31,5%</b>	<b>26,6%</b>
<b>No</b>	74,5%	<b>82,6%</b>	68,5%	<b>73,4%</b>
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

La tabella sopra rappresentata mette in relazione la variabile “Hai mai sentito parlare della pillola anticoncezionale maschile YCT- 529, attualmente in fase di sperimentazione?” (riga) con la variabile “Saresti interessato ad utilizzare la pillola anticoncezionale maschile se fosse disponibile?” (colonna). I dati evidenziano una relazione tra la precedente conoscenza di YCT-529 e il livello di interesse per il suo utilizzo: tra coloro che hanno risposto di sì alla domanda sulla conoscenza di YCT-529 (D13), il 31,5% si è dichiarato interessato all'utilizzo, rappresentando una quota leggermente superiore rispetto a tutte le altre categorie. Come si poteva immaginare, l'esposizione o la familiarità pregressa con YCT-529 sembra aumentare la propensione all'utilizzo rispetto a chi non ne ha mai sentito parlare. Tra il vasto gruppo di individui che non ha alcuna conoscenza pregressa della pillola, che costituisce il 73,4% del totale complessivo degli intervistati, l'82,6% si dichiara non interessato all'utilizzo della pillola anticoncezionale maschile. Allo stesso tempo, la maggioranza di coloro che esprimono interesse all'utilizzo proviene dal vasto segmento che inizialmente non conosceva il farmaco. Questo dato suggerisce che l'interesse latente all'utilizzo è diffuso nel campione generale, indipendentemente dalla conoscenza pregressa del farmaco YCT-529.

I risultati suggeriscono che per massimizzare l'accettazione e l'intenzione d'uso della pillola anticoncezionale maschile, gli sforzi non dovrebbero concentrarsi solo sulla persuasione, ma primariamente sulla diffusione di informazioni di

base chiare e accessibili per superare la barriera della non conoscenza. Se la percentuale di informati, il 26,6% del totale, dovesse aumentare, l'interesse potenziale verso tale farmaco salirebbe proporzionalmente. Questo suggerisce che, pur partendo da una bassa accettazione generale, c'è un potenziale latente da sbloccare tramite strategie di marketing e public health.

2. Quanto sei informato sui metodi anticoncezionali maschili attualmente disponibili? (D8) vs Hai mai sentito parlare della pillola anticoncezionale maschile YCT- 529, attualmente in fase di sperimentazione? (D13)

<b>Domanda 8</b>	<b>Domanda 13</b>		
<b>Risposte</b>	<b>Sì</b>	<b>No</b>	<b>Totale complessivo</b>
<b>Molto</b>	<b>18,2%</b>	2,2%	<b>6,5%</b>
<b>Abbastanza</b>	<b>27,3%</b>	23,1%	<b>24,2%</b>
<b>Moderatamente</b>	30,3%	<b>30,8%</b>	<b>30,6%</b>
<b>Per niente</b>	0,0%	<b>17,6%</b>	<b>12,9%</b>
<b>Poco</b>	24,2%	<b>26,4%</b>	<b>25,8%</b>
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

La tabella mette in relazione il livello di informazione sui metodi contraccettivi maschili attualmente disponibili (variabile in riga) con la conoscenza specifica della pillola anticoncezionale maschile sperimentale YCT-529 (variabile in colonna). L'analisi di questa tabella è importante per comprendere la possibile correlazione tra una conoscenza generale dei metodi esistenti e la consapevolezza di quelli in fase di sviluppo.

Tra coloro del campione che si ritengono molto informati sui metodi attuali, il 18,2% ha sentito parlare della pillola anticoncezionale maschile YCT-529 in fase di sperimentazione, a fronte di un modesto 2,2% che non ne ha sentito parlare. Sebbene sia un dato positivo, è notevole che il 18,2% dei rispondenti più informati abbia familiarità con un metodo non ancora disponibile. Una tendenza simile si osserva nella categoria dei soggetti abbastanza informati: il 27,3% conosce YCT-529, mentre il 23,1% non conosce il farmaco. Questo suggerisce che la consapevolezza del metodo contraccettivo attualmente in fase di sperimentazione è presente tra coloro che possiedono una base informativa medio-alta sui metodi attuali. Al contrario, la categoria di soggetti per niente informata mostra un'assenza totale di conoscenza della pillola in sperimentazione, come ci si poteva aspettare.

Anche la categoria di soggetti poco informati mostra una preponderanza di risposte negative sulla conoscenza di YCT-529.

In sintesi, i dati indicano che la conoscenza della pillola anticoncezionale maschile YCT-529 non è distribuita in modo casuale, ma sembra concentrata nel segmento di popolazione che si autodichiara già informato sui metodi contraccettivi maschili esistenti.

3. Se la pillola anticoncezionale maschile avesse un'efficacia simile a quella femminile, la considereresti come opzione contraccettiva? (D15) vs Saresti interessato ad utilizzare la pillola anticoncezionale maschile se fosse disponibile? (D14)

<b>Domanda 15</b>	<b>Domanda 14</b>			
<b>Risposte</b>	<b>Sì</b>	<b>No</b>	<b>Forse</b>	<b>Totale complessivo</b>
<b>Sicuramente sì</b>	<b>57,4%</b>	13,0%	14,9%	33,1%
<b>Probabilmente sì</b>	40,7%	8,7%	<b>59,6%</b>	41,9%
<b>Non so</b>	1,9%	21,7%	<b>25,5%</b>	14,5%
<b>Probabilmente no</b>	0,0%	<b>47,8%</b>	0,0%	8,9%
<b>Sicuramente no</b>	0,0%	<b>8,7%</b>	0,0%	1,6%
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100,0%</b>

La tabella esamina il rapporto tra la considerazione teorica della pillola anticoncezionale maschile come farmaco avente un'efficacia simile a quella femminile (variabile in riga) e l'interesse concreto all'utilizzo del farmaco una volta disponibile (variabile in colonna). L'osservazione incrociata delle percentuali rivela una correlazione tra la valutazione dell'efficacia e l'interesse all'utilizzo.

Tra coloro che sicuramente considererebbero la pillola anticoncezionale maschile come opzione contraccettiva se l'efficacia fosse equiparabile a quella della pillola anticoncezionale femminile, il 57,4% dei soggetti esprime un interesse concreto all'utilizzo, mentre solo il 13,0% non si dimostra interessato. Questo dato stabilisce una possibile correlazione importante: la fiducia nell'efficacia del farmaco si traduce direttamente in una chiara intenzione d'uso. Anche nel gruppo dei soggetti che probabilmente considererebbero la pillola anticoncezionale maschile come opzione contraccettiva se presentasse efficacia uguale alla pillola anticoncezionale femminile l'interesse pare elevato: il 40,7% dei rispondenti, infatti, sarebbe propenso ad utilizzarla. Tuttavia, emerge una significativa quota di "forse" (59,6%) nei probabilmente interessati all'utilizzo.

Tra coloro che esprimono un rifiuto teorico all'interno del campione (anche se solo l'8,9% e l'1,6% del totale complessivo), l'interesse all'utilizzo è praticamente nullo. La maggioranza di intervistati che risponde "probabilmente no" alla domanda 15 (D15) si colloca nella colonna "no" all'utilizzo (47,8%), evidenziando una coerenza nel rifiuto.

L'analisi mette in luce una coerenza tra la percezione dell'efficacia e l'interesse all'utilizzo della pillola maschile. L'efficacia, se ritenuta simile a quella femminile, agisce come un fattore predittivo di accettazione: chi la considera un'opzione teoricamente valida sembra propenso ad utilizzarla. Il dato più significativo rimane sicuramente l'elevata percentuale di risposte "forse" (59,6%, D14) tra i "probabilmente sì" (riga, D15): ciò suggerisce che per circa metà del campione che considera positiva la pillola anticoncezionale maschile, l'interesse pratico non è ancora una certezza.

4. Saresti interessato ad utilizzare la pillola anticoncezionale maschile se fosse disponibile? (D14) vs Età (D1)

<b>Domanda 14</b>	<b>Domanda 1</b>				
<b>Risposte</b>	<b>18-24</b>	<b>25-34</b>	<b>35-44</b>	<b>44+</b>	<b>Totale complessivo</b>
<b>Sì</b>	<b>48,9%</b>	40,0%	45,5%	37,5%	<b>43,5%</b>
<b>No</b>	6,7%	<b>26,7%</b>	18,2%	25,0%	<b>18,5%</b>
<b>Forse</b>	<b>44,4%</b>	33,3%	36,4%	37,5%	<b>37,9%</b>
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

La tabella indaga come l'interesse all'adozione dell'innovativo contraccettivo maschile, una volta reso disponibile, vari in funzione delle diverse coorti generazionali (variabile in colonna, l'età). Questa analisi è cruciale per identificare i target generazionali più recettivi.

L'analisi della percentuale di risposte "sì" (intenzione di utilizzo) evidenzia una variabilità tra le fasce d'età del campione. Come era facile immaginare, la fascia più giovane (18-24 anni) mostra il più alto tasso di intenzione positiva all'utilizzo, con il 48,9% di risposte "sì". Questo dato suggerisce che le nuove generazioni sono quelle più aperte all'idea di assumere un ruolo attivo nella contraccezione ormonale. L'interesse scende, invece, nella fascia successiva (25-34 anni) al 40,0%, ma risale nella fascia 35-44 anni, raggiungendo il 45,5%; questo aumento nel desiderio di utilizzo della pillola anticoncezionale maschile nella fascia dei 35-44 anni potrebbe riflettere una maggiore stabilità nella pianificazione familiare. La fascia 44+ anni mostra il tasso più basso di risposte "sì" (37,5%). Questo può essere attribuito ad una minore propensione al cambiamento, all'uso di metodi contraccettivi già consolidati o ad una minore rilevanza del tema per la loro fase di vita. Come ricercatrice, non appare sorprendente la maggiore propensione all'utilizzo della pillola anticoncezionale maschile nella fascia d'età più giovane (18-24 anni) rispetto alle fasce d'età più mature: la propensione è proporzionale alla necessità di una soluzione

contraccettiva che bilanci l'efficacia con la gestione della sessualità in una fase della vita altamente dinamica, caratterizzata da rapporti occasionali.

La percentuale di risposte "no" è massima nella fascia d'età 25-34 anni (26,7%) e in quella 44+ anni (25,0%), confermando che queste fasce d'età sono quelle più resistenti all'adozione della pillola anticoncezionale maschile. Al contrario, la fascia 18-24 anni mostra il tasso di rifiuto più basso in assoluto (6,7%).

Le risposte "forse" indicano un'area di potenziale conversione, dove l'intenzione d'uso è condizionata probabilmente da fattori esterni, come la sicurezza del farmaco o i possibili effetti collaterali. Questa incertezza è particolarmente alta nella fascia 18- 24 anni (44,4%), nonostante l'alto tasso di "sì".

I dati rivelano che l'età è una variabile che incide nell'accettazione della pillola anticoncezionale maschile. La fascia 18-24 anni emerge come il segmento che potenzialmente adotterebbe il farmaco per primo, caratterizzato da un forte interesse e da un basso tasso di rifiuto. Tuttavia, l'elevato "forse" indica che questo target necessita di rassicurazioni chiare sulla sicurezza e gli effetti del farmaco. La fascia 25-34 anni, invece, è la più resistente (massima percentuale di "no"), suggerendo che le campagne di comunicazione mirate a questa età dovranno superare barriere più consolidate legate probabilmente alla pianificazione della vita familiare. In generale, sebbene il 43,5% del totale complessivo esprima un interesse positivo nei confronti della pillola anticoncezionale maschile, le differenze per età indicano la necessità di adottare strategie di marketing e informazione differenziate per massimizzare l'accettazione del metodo.

5. Quanto influirebbero i seguenti fattori sulla tua decisione di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile? (D16) vs Quale tra questi aspetti è più importante per te nella scelta di un metodo contraccettivo? (D10)

Domanda 16	Domanda 10 – Risposta “Efficacia nel prevenire la gravidanza”					
	Per niente importante	Poco importante	Neutrale	Abbastanza importante	Molto importante	Totale
	Valore medio	Valore medio	Valore medio	Valore medio	Valore medio	Valore medio
Influenza media: Facilità d'uso	.	.	.	3,83	4,29	4,25
Influenza media: Facilità di accesso	.	.	.	3,67	4,27	4,21
Influenza media: Raccomandazione del medico	.	.	.	3,75	4,09	4,06
Influenza media: Opinione della partner	.	.	.	3,83	3,94	3,93
Influenza media: Costo	.	.	.	4,25	3,96	3,99

I rispondenti che ritengono l'efficacia come un fattore molto importante nella scelta di un contraccettivo esigono anche la massima facilità d'uso (valore medio 4,29) e di accesso (valore medio 4,27). Curiosamente, la sensibilità al costo (valore medio 4,25) è massima nel segmento “abbastanza importante”, suggerendo una minore elasticità al prezzo per coloro che richiedono la massima performance.

<b>Domanda 10- Risposta “Assenza di effetti collaterali”</b>						
<b>Domanda 16</b>	<b>Per niente importante</b>	<b>Poco importante</b>	<b>Neutrale</b>	<b>Abbastanza importante</b>	<b>Molto importante</b>	<b>Totale</b>
	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>
Influenza media: Facilità d'uso	.	.	3,67	4,17	<b>4,31</b>	<b>4,25</b>
Influenza media: Facilità di accesso	.	.	3,17	3,79	<b>4,38</b>	<b>4,21</b>
Influenza media: Raccomandazione del medico	.	.	2,67	3,63	<b>4,26</b>	<b>4,06</b>
Influenza media: Opinione della partner	.	.	3,00	3,88	<b>4,00</b>	<b>3,93</b>
Influenza media: Costo	.	.	3,50	3,88	<b>4,05</b>	<b>3,99</b>

L'assenza di effetti collaterali è un forte amplificatore dell'importanza degli altri fattori presi in considerazione. Per i rispondenti che la ritengono “molto importante”, l'influenza della facilità d'uso (valore medio 4,31) e di accesso (valore medio 4,38) è massima: ciò indica che la sicurezza deve essere abbinata alla praticità. La raccomandazione del medico (valore medio 4,26) acquista il suo peso massimo in questo segmento, agendo come validatore di sicurezza.

<b>Domanda 10 – Risposta “Impatto sulla spontaneità sessuale”</b>						
<b>Domanda 16</b>	<b>Per niente importante</b>	<b>Poco importante</b>	<b>Neutrale</b>	<b>Abbastanza importante</b>	<b>Molto importante</b>	<b>Totale</b>
	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>
Influenza media: Facilità d'uso	.	3,00	4,07	<b>4,35</b>	4,27	<b>4,25</b>
Influenza media: Facilità di accesso	.	3,50	3,73	4,20	<b>4,34</b>	<b>4,21</b>
Influenza media: Raccomandazione del medico	.	3,50	3,60	4,05	<b>4,18</b>	<b>4,06</b>
Influenza media: Opinione della partner	.	<b>4,00</b>	3,93	3,98	3,90	<b>3,93</b>
Influenza media: Costo	.	4,00	<b>4,33</b>	4,00	3,91	<b>3,99</b>

La preoccupazione per l'impatto sulla spontaneità sessuale (fattore psicologico) modula in modo significativo l'influenza degli altri fattori. Per i rispondenti che lo ritengono “molto importante”, l'influenza della facilità di accesso (valore medio 4,34) è cruciale. Tuttavia, l'opinione della partner (valore medio 3,90) ed il costo (valore medio 3,91) sono i fattori la cui influenza è meno marcata (seppure in valore relativo e non assoluto), suggerendo che le barriere legate alla spontaneità sessuale sono superate primariamente dalla praticità piuttosto che da supporto interpersonale o economico.

<b>Domanda 10 – Risposta “Costo del contraccettivo”</b>						
<b>Domanda 16</b>	<b>Per niente importante</b>	<b>Poco importante</b>	<b>Neutrale</b>	<b>Abbastanza importante</b>	<b>Molto importante</b>	<b>Totale</b>
	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>
Influenza media: Facilità d'uso	2,86	4,30	4,35	4,27	<b>4,39</b>	<b>4,25</b>
Influenza media: Facilità di accesso	3,14	4,30	4,16	4,27	<b>4,39</b>	<b>4,21</b>
Influenza media: Raccomandazione del medico	3,71	3,80	3,97	<b>4,30</b>	4,03	<b>4,06</b>
Influenza media: Opinione della partner	3,43	4,10	3,97	3,76	<b>4,12</b>	<b>3,93</b>
Influenza media: Costo	3,43	2,70	3,65	4,19	<b>4,67</b>	<b>3,99</b>

Il costo è l'unico fattore tra quelli presi in considerazione che genera un'inversione di tendenza significativa. Per coloro che ritengono il costo un fattore “molto importante” per la scelta contraccettiva (valore medio 4,67), l'influenza del costo della pillola anticoncezionale maschile è, logicamente, massima. Tuttavia, per questo stesso gruppo, l'influenza della raccomandazione del medico (valore medio 4,03) e della facilità d'uso- di accesso (valore medio 4,39) pur rimanendo alta, è inferiore a quella del costo. L'influenza del costo è, invece, minima (valore medio 2,70) per chi lo considera “poco importante” a livello generale.

<b>Domanda 10 – Risposta “Facilità d’utilizzo”</b>						
<b>Domanda 16</b>	<b>Per niente importante</b>	<b>Poco importante</b>	<b>Neutrale</b>	<b>Abbastanza importante</b>	<b>Molto importante</b>	<b>Totale</b>
	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>
Influenza media: Facilità d'uso	.	3,67	3,56	4,19	<b>4,56</b>	<b>4,25</b>
Influenza media: Facilità di accesso	.	3,33	3,61	4,13	<b>4,53</b>	<b>4,21</b>
Influenza media: Raccomandazione del medico	.	3,00	3,61	<b>4,17</b>	4,16	<b>4,06</b>
Influenza media: Opinione della partner	.	3,33	4,00	3,83	<b>4,02</b>	<b>3,93</b>
Influenza media: Costo	.	3,33	3,50	4,02	<b>4,16</b>	<b>3,99</b>

L'importanza attribuita alla facilità d'utilizzo di un metodo contraccettivo ideale si traduce in un requisito di alta influenza per la facilità d'uso (valore medio 4,56) e di accesso (valore medio 4,53) per la pillola anticoncezionale maschile nel segmento “molto importante”. L'influenza dell'opinione della partner (valore medio 4,02), invece, è tra le meno sensibili a questo fattore.

6. Quanto influirebbero i seguenti fattori sulla tua decisione di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile? (D16) vs In conclusione, considerate tutte le argomentazioni sviluppate nel corso del questionario, quanto saresti disposto a prendere in esame l'ipotesi di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile? (D38)

		Domanda 38					
Domanda 16	Per niente	Poco	Moderatamente	Abbastanza	Molto	Totale	
	Valore medio	Valore medio	Valore medio	Valore medio	Valore medio	Valore medio	
Influenza media: Facilità d'uso	3,86	3,93	4,00	4,37	<b>4,50</b>	<b>4,25</b>	
Influenza media: Facilità di accesso	3,86	3,73	3,91	4,41	<b>4,43</b>	<b>4,21</b>	
Influenza media: Raccomandazione del medico	3,43	3,87	3,96	4,12	<b>4,27</b>	<b>4,06</b>	
Influenza media: Opinione della partner	3,14	3,40	<b>4,09</b>	4,06	4,03	<b>3,93</b>	
Influenza media: Costo	3,71	<b>4,47</b>	3,83	4,08	3,80	<b>3,99</b>	

La tabella esamina come i diversi fattori che influenzano la decisione di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile (variabile in riga, D16) si correlino con la propensione finale a adottarla (variabile in colonna, D38): l'obiettivo è quello di comprendere quali fattori abbiano un'influenza crescente o decrescente man mano che l'interesse all'utilizzo finale aumenta.

- 16.1 - Facilità d'uso (valore medio totale: 4,25): il valore medio cresce in modo lineare con l'aumentare della propensione all'utilizzo, passando da 3,86 ("per niente") fino al picco di 4,50 ("molto"). La facilità d'uso, quindi, è un fattore universale: chi è più disposto ad adottare il nuovo metodo contraccettivo esige la massima praticità.
- 16.2 - Facilità di accesso (valore medio totale: 4,21): similmente alla facilità d'uso, il fattore mostra un forte incremento da 3,86 a 4,43. Anche la disponibilità logistica del contraccettivo è una preoccupazione chiave per i potenziali pazienti.

- 16.3 - Raccomandazione del medico (valore medio totale: 4,06): questo fattore mostra un aumento costante da 3,43 a 4,27. Per gli individui più disposti a utilizzare la pillola, la figura medica agisce come un validatore di sicurezza e legittimità. Dunque, la raccomandazione professionale sembra essenziale per convertire l'interesse teorico in adozione pratica.
- 16.4 - Opinione della partner (valore medio totale: 3,93): questo fattore è l'unico che diminuisce leggermente per il segmento dei molto propensi all'utilizzo della pillola anticoncezionale maschile (valore medio 4,03). Sebbene l'opinione della partner sia importante in tutte le categorie, per coloro che sono già fortemente disposti all'utilizzo della pillola anticoncezionale maschile, la decisione di utilizzo diventa meno dipendente dall'approvazione esterna: ciò può indicare una maggiore autonomia decisionale sul tema in questo segmento.
- 16.5 - Costo (valore medio totale: 3,99): questo fattore presenta la tendenza più anomala. Il valore medio è elevato per i poco disposti (valore medio 4,47), diminuisce per i moderatamente disposti (valore medio 3,83), risale leggermente (valore medio 4,08) per gli abbastanza disposti, per poi scendere nuovamente per i molto disposti (valore medio 3,80). Il costo sembra, quindi, la barriera prioritaria per i segmenti più scettici o incerti. Quando l'individuo diventa molto disposto all'utilizzo della pillola anticoncezionale maschile, l'importanza relativa del costo diminuisce.

7. Saresti interessato ad utilizzare la pillola anticoncezionale maschile se fosse disponibile? (D14) vs In conclusione, considerate tutte le argomentazioni sviluppate nel corso del questionario, quanto saresti disposto a prendere in esame l'ipotesi di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile? (D38)

<b>Domanda 14</b>	<b>Domanda 38</b>					
<b>Risposte</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>Totale complessivo</b>
<b>Sì</b>	0,0%	13,3%	17,4%	44,9%	<b>86,7%</b>	<b>43,5%</b>
<b>No</b>	<b>85,7%</b>	66,7%	17,4%	4,1%	3,3%	<b>18,5%</b>
<b>Forse</b>	14,3%	20,0%	<b>65,2%</b>	51,0%	10,0%	<b>37,9%</b>
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

La tabella mette in relazione la risposta alla domanda iniziale sull'interesse ad utilizzare la pillola anticoncezionale maschile se disponibile (D14, in riga) con la propensione finale a adottarla (D38, in colonna, misurata su una scala da 1 a 5, dove 1 = per niente disposto e 5 = molto disposto). Questa analisi è fondamentale per valutare se l'esposizione alle informazioni fornite durante il questionario ha rafforzato o modificato l'atteggiamento iniziale dei rispondenti. L'analisi evidenzia una notevole coerenza tra l'interesse iniziale (D14) e la propensione finale (D38), ma anche importanti spostamenti all'interno del segmento "forse".

Coloro che hanno espresso un interesse iniziale verso la pillola anticoncezionale maschile (43,5% del totale) mostrano una propensione finale estremamente alta: l'86,7% di questo gruppo si colloca sul livello massimo di propensione (livello 5) e il 44,9% sul livello 4. Per questo segmento probabilmente l'esposizione alle argomentazioni durante il questionario ha agito come un fattore di conferma e rafforzamento della loro opinione positiva iniziale.

Coloro che hanno risposto "no" (18,5% del totale) mantengono, invece, una coerenza negativa: l'85,7% di questo gruppo si posiziona sul livello minimo di propensione (livello 1, "per niente disposto"). La propensione negativa iniziale si rivela refrattaria al cambiamento: l'esposizione alle argomentazioni del

questionario in questo caso non è stata sufficiente a cambiare in modo significativo l'opinione di questo gruppo, suggerendo l'esistenza di barriere o convinzioni profonde.

La categoria “forse” (37,9% del totale) è la più dinamica e cruciale per comprendere l'impatto del questionario. Questa categoria è distribuita prevalentemente nei livelli intermedi della scala presentata nella domanda D38: il 65,2% si posiziona sul livello 3 “moderatamente disposto” e il 51,0% sul livello 4 “abbastanza disposto”. I rispondenti inizialmente incerti sono stati spostati verso l'alto nella scala di propensione: molti di coloro che erano un "forse" iniziale sono diventati "abbastanza" o "moderatamente" disposti a utilizzare la pillola anticoncezionale maschile, indicando che l'informazione fornita ha spostato l'ago della bilancia verso una maggiore accettazione. Solo una minoranza (il 14,3% e il 20,0%), invece, si è spostata sui livelli di basso interesse.

8. Quali sono le tue maggiori preoccupazioni riguardo l'assunzione della pillola anticoncezionale maschile? (D18) vs Saresti più propenso a utilizzare la pillola se gli studi dimostrassero che la sua azione è completamente reversibile e che non ha effetti a lungo termine sulla fertilità? (D21)

<b>Domanda 21</b>				
<b>Domanda 18</b>	<b>Sì</b>	<b>No</b>	<b>Non so</b>	<b>Totale complessivo</b>
Effetti collaterali a lungo termine	73,6%	50,0%	<b>87,5%</b>	<b>75,0%</b>
Effetti sull'umore/ benessere psicologico	<b>23,6%</b>	0,0%	12,5%	<b>21,8%</b>
Impatto sulla fertilità	57,5%	50,0%	<b>75,0%</b>	<b>59,7%</b>
Effetti sulla libido e/o funzione sessuale	24,5%	<b>100,0%</b>	18,8%	<b>25,0%</b>
Tutte le precedenti	<b>2,8%</b>	0,0%	0,0%	<b>2,4%</b>
<b>Totale</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

La tabella mette in relazione le maggiori preoccupazioni dei rispondenti riguardo all'assunzione della pillola anticoncezionale maschile con la loro propensione condizionata all'utilizzo qualora gli studi dimostrassero che la sua azione è completamente reversibile e non ha effetti a lungo termine sulla fertilità.

In termini assoluti, le preoccupazioni principali sono:

1. effetti collaterali a lungo termine: infatti, il 75,0% dei rispondenti le indica come la maggiore preoccupazione;
2. impatto sulla fertilità: il 59,7% dei soggetti le indica come la maggiore preoccupazione.

Questi due fattori rappresentano le barriere psicologiche e di salute più significative all'accettazione della contraccezione ormonale maschile.

Tra coloro che affermano che assumerebbero la pillola anticoncezionale maschile se presentasse azione reversibile e assenza di effetti collaterali sulla fertilità, il 73,6% continua a indicare gli effetti collaterali a lungo termine come la loro maggiore preoccupazione. La rassicurazione specifica sulla fertilità non è sufficiente a mitigare il timore generale e diffuso sugli effetti collaterali a lungo termine: ciò suggerisce che le preoccupazioni non sono limitate al solo desiderio di paternità, ma includono anche la salute generale.

Tra coloro che indicano l'impatto sulla fertilità come la loro preoccupazione principale (59,7% totale), il 57,5% si dichiara favorevole all'utilizzo della pillola anticoncezionale maschile: essi sono disposti a procedere con l'utilizzo se e solo se la ricerca fornisce la garanzia della clausola dichiarata nella domanda D21.

L'impatto sulla libido/ funzione sessuale è la preoccupazione principale per il 100% di coloro che dicono di "no" all'utilizzo della pillola anticoncezionale maschile anche con la rassicurazione sulla fertilità. Questo è un dato importante: i rispondenti che non sono disposti ad utilizzare la pillola, nonostante la garanzia sulla fertilità, lo farebbero a causa di un timore relativo alla sfera sessuale.

In sintesi, per promuovere l'accettazione della pillola anticoncezionale maschile, la ricerca e la comunicazione dovrebbero affrontare in modo distinto tre questioni: la sicurezza generale a lungo termine, la reversibilità della fertilità e l'impatto sulla libido.

9. Quanto ti preoccupano i seguenti potenziali effetti collaterali della pillola anticoncezionale maschile? (D20) vs Saresti interessato ad utilizzare la pillola anticoncezionale maschile se fosse disponibile? (D14)

Domanda 20	Domanda 14			
	Sì	No	Forse	Totale
	Valore medio	Valore medio	Valore medio	Valore medio
Riduzione della produzione di sperma	3,89	<b>4,30</b>	3,91	<b>3,98</b>
Aumento del rischio di malattie cardiovascolari	4,50	<b>4,52</b>	4,49	<b>4,50</b>
Variazioni dell'umore	<b>4,07</b>	4,00	3,89	<b>3,99</b>
Variazioni della libido	<b>4,13</b>	4,00	3,94	<b>4,03</b>
Aumento di peso	3,98	3,87	<b>4,02</b>	<b>3,98</b>
Acne	3,98	<b>4,04</b>	3,91	<b>3,97</b>

La tabella presenta i valori medi di preoccupazione (domanda D20, in riga) per diversi effetti collaterali, segmentati in base all'intenzione iniziale di utilizzo della pillola anticoncezionale maschile (domanda D14, in colonna). Questa analisi è fondamentale per capire se l'intenzione positiva, negativa o incerta all'utilizzo è modulata dal timore per specifici effetti sulla salute.

Il valore medio totale rivela la gerarchia delle preoccupazioni:

1. aumento del rischio di malattie cardiovascolari (valore medio totale 4,50). È l'effetto collaterale di gran lunga più temuto, indicando una profonda preoccupazione per la salute e la sicurezza a lungo termine. Anche il segmento più propenso all'utilizzo della pillola anticoncezionale maschile riconosce e teme questo rischio alla pari degli altri. Questo conferma che la sicurezza cardiovascolare è il requisito di salute più critico per l'accettazione;

2. variazioni della libido (valore medio totale 4,03). Sebbene meno temuto del rischio cardiovascolare, rimane comunque una preoccupazione elevata;

3. riduzione della produzione di sperma (valore medio totale: 3,98). Sebbene la riduzione della produzione di sperma sia alla base del funzionamento del contraccettivo, il timore per le sue implicazioni è maggiore nel gruppo di coloro che non assumerebbero la pillola anticoncezionale maschile. Ciò indica che il rifiuto della pillola è in parte alimentato da una paura specifica della compromissione della funzione biologica maschile, anche se temporanea;

4. variazioni dell'umore, aumento di peso e acne. Tutti questi fattori presentano valori medi leggermente inferiori e mostrano una variabilità contenuta, indicando che sono percepiti come effetti collaterali minori rispetto a quelli precedentemente discussi.

10. Quanto influirebbero i seguenti fattori sulla tua decisione di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile? - Facilità d'uso (D16) vs Quanto ti preoccupa l'idea di dover assumere un farmaco quotidianamente per la contraccezione in relazione alla possibile dimenticanza di assunzione? (D19)

<b>Domanda 19</b>						
<b>Domanda 16</b>	<b>Per niente</b>	<b>Poco</b>	<b>Moderatamente</b>	<b>Abbastanza</b>	<b>Molto</b>	<b>Totale</b>
	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>	<b>Valore medio</b>
Facilità d'uso	4,00	4,33	<b>4,49</b>	4,17	4,05	<b>4,25</b>

La tabella esamina la relazione tra la preoccupazione di dover assumere un farmaco quotidianamente e l'influenza media della "facilità d'uso" sulla decisione di utilizzare la pillola anticoncezionale maschile: si indaga se la paura di dimenticare l'assunzione del farmaco rafforzi l'esigenza di un prodotto facile da usare.

La massima influenza della facilità d'uso sulla decisione si registra nel segmento che è moderatamente preoccupato per la dimenticanza, con un valore medio di 4,49. Per questo gruppo, il timore di dimenticare l'assunzione della pillola anticoncezionale viene immediatamente controbilanciato dalla necessità di un prodotto che sia il più intuitivo e semplice possibile.

In sintesi, la facilità d'uso è un fattore decisionale cruciale che opera come un meccanismo di assicurazione per coloro che temono una possibile dimenticanza nell'assunzione del farmaco.

11. Saresti disposto a cambiare il metodo contraccettivo abituale se la tua partner preferisse che tu utilizzassi la pillola anticoncezionale maschile, in questo modo condividendo la responsabilità contraccettiva? (D27) vs Attualmente chi ritieni che si assuma la maggior parte della responsabilità per la contraccezione nella tua relazione? (D28)

<b>Domanda 27</b>	<b>Domanda 28</b>			
	<b>Entrambi equamente</b>	<b>Io</b>	<b>La mia partner</b>	<b>Totale complessivo</b>
<b>Risposte</b>				
<b>Sì</b>	50,0%	41,2%	<b>57,9%</b>	<b>52,4%</b>
<b>No</b>	8,0%	5,9%	<b>10,5%</b>	<b>8,9%</b>
<b>Dipende</b>	42,0%	<b>52,9%</b>	31,6%	<b>38,7%</b>
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

La tabella mette in relazione due variabili cruciali per l'adozione della pillola maschile: l'attribuzione della maggiore responsabilità contraccettiva nella relazione attuale dei soggetti intervistati e la disponibilità a cambiare il metodo abituale se la partner lo preferisse per condividere la responsabilità contraccettiva. Questa analisi aiuta a comprendere come l'attuale percezione del carico di responsabilità influenzi l'apertura al cambiamento e la volontà di accogliere la contraccezione maschile come strumento di equa condivisione della responsabilità.

Il gruppo in cui la responsabilità è percepita come prevalentemente della partner mostra la massima propensione al cambiamento, con il 57,9% di risposte "sì". Questo è il dato più concreto a supporto dell'ipotesi che la pillola anticoncezionale maschile sia vista come un mezzo per riequilibrare il carico della responsabilità contraccettiva nella coppia. Coloro che attualmente ritengono che il peso contraccettivo sia sulla partner sembrano i più propensi a intervenire attivamente, guidati presumibilmente dal desiderio di alleggerire il carico altrui e di condividere l'onere.

Nel gruppo in cui la responsabilità è attribuita al rispondente ("io), la disponibilità è più bassa, con il 41,2% di "sì". Per questi individui, la

motivazione a cambiare sembra inferiore: essi si assumono già la responsabilità contraccettiva e, presumibilmente, sono soddisfatti dei metodi contraccettivi attualmente disponibili.

Il gruppo in cui la responsabilità è percepita come "entrambi equamente" mostra disponibilità al cambiamento (50,0%): questo segmento è già orientato alla condivisione e probabilmente vede la pillola anticoncezionale maschile come un'ulteriore opzione per esercitare questa responsabilità in modo diverso.

La categoria "dipende" (38,7% del totale) è la risposta dominante nel gruppo che già si assume la responsabilità contraccettiva ("io": 52,9%): l'incertezza è massima quando il rispondente sente già il peso della contraccezione.

L'analisi mette in luce che la pillola anticoncezionale maschile sembra percepita come un forte strumento per l'equità contraccettiva. In sintesi, la motivazione del partner a condividere la responsabilità contraccettiva è un predittore più forte della disponibilità al cambiamento rispetto alla responsabilità personale già in essere.

12. Quanto è importante per te discutere apertamente delle scelte contraccettive con la tua partner? (D24) vs Quanto ti senti a tuo agio a discutere apertamente delle scelte contraccettive con la tua partner? (D25)

<b>Domanda 24</b>	<b>Domanda 25</b>					
<b>Risposte</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>Totale complessivo</b>
<b>Molto importante</b>	0,0%	25,0%	25,0%	38,5%	<b>82,6%</b>	<b>67,7%</b>
<b>Abbastanza importante</b>	0,0%	25,0%	<b>37,5%</b>	<b>50,0%</b>	15,1%	<b>24,2%</b>
<b>Neutrale</b>	0,0%	<b>50,0%</b>	25,0%	11,5%	2,3%	<b>7,3%</b>
<b>Poco importante</b>	0,0%	0,0%	12,5	0,0%	0,0%	<b>0,8%</b>
<b>Per niente importante</b>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	<b>0,0%</b>
<b>Totale complessivo</b>	<b>0,0%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

La tabella mette in relazione due dimensioni psicosociali cruciali: l'importanza attribuita alla discussione aperta delle scelte contraccettive e il livello di agio provato nel discutere tali scelte con la propria partner (misurata su una scala da 1 a 5, dove 1 = per niente a mio agio e 5 = molto a mio agio). Questa analisi verifica il grado di coerenza tra l'atteggiamento ideale (importanza) e la pratica relazionale (agio), un fattore chiave per l'adozione di un metodo contraccettivo di coppia come la pillola maschile.

La stragrande maggioranza del campione ritiene che discutere le scelte contraccettive sia molto importante (67,7% del totale complessivo). Di questo gruppo, la maggior parte (l'82,6%) si colloca al livello massimo di agio (5- molto a proprio agio) e il 38,5% si colloca al livello 4.

L'analisi dimostra che la comunicazione sembra una risorsa consolidata e non una barriera per il campione. L'alto livello di coerenza tra l'importanza percepita e l'agio dimostrato è un fattore altamente favorevole all'adozione della pillola anticoncezionale maschile. Poiché la pillola anticoncezionale maschile rappresenta una scelta contraccettiva di coppia che richiede fiducia reciproca, la forte base comunicativa relazionale del campione è un prerequisito essenziale che facilita l'accettazione e l'impegno all'utilizzo.

13. Pensi che la disponibilità della pillola anticoncezionale maschile possa portare ad una maggiore uguaglianza di genere nella contraccezione? (D34) vs Pensi che un uomo che usa la pillola anticoncezionale sia più responsabile e si prenda più cura della propria partner? (D35)

<b>Domanda 34</b>	<b>Domanda 35</b>					
<b>Risposte</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>Totale complessivo</b>
<b>Sì</b>	41,2%	33,3%	60,0%	81,5%	<b>83,3%</b>	<b>64,5%</b>
<b>No</b>	<b>52,9%</b>	46,7%	17,1%	11,1%	6,7%	<b>21,8%</b>
<b>Non so</b>	5,9%	20,0%	<b>22,9%</b>	7,4%	10,0%	<b>13,7%</b>
<b>Totale complessivo</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

La tabella esamina la relazione tra la convinzione che la pillola anticoncezionale maschile possa portare ad una maggiore uguaglianza di genere nella contraccezione e la percezione che l'uomo che la usa sia più responsabile e si prenda più cura della propria partner. Questa analisi è fondamentale per interpretare il ruolo della pillola anticoncezionale maschile non solo come strumento medico, ma anche come catalizzatore di un cambiamento sociale e relazionale nell'attribuzione di responsabilità nella coppia.

I dati evidenziano che la maggioranza del campione (64,5%) sembra convinta che la disponibilità della pillola anticoncezionale maschile possa portare ad una maggiore uguaglianza di genere nella contraccezione, mentre il 21,8% è scettico. Nel segmento che valuta l'uomo che usa la pillola come “molto responsabile” o “abbastanza responsabile” (livelli 5 e 4), la percentuale di risposte "sì" all'uguaglianza di genere è dominante: per la maggior parte del campione, l'uguaglianza di genere nella contraccezione non è un concetto astratto, ma pare direttamente correlata all'atto maschile di assumere il farmaco, che viene letto come un'azione di responsabilità e cura nei confronti della partner e della relazione.

Al contrario, coloro che non vedono correlazione tra l'atto di usare la pillola e acquisire responsabilità nei confronti della partner sembrano anche i più scettici sul fatto che la pillola possa davvero portare all'uguaglianza di genere (52,9% al livello 1). Questo può riflettere una visione più cinica o pragmatica, dove la mera assunzione del farmaco non è sufficiente a bilanciare secoli di disparità.

In conclusione, la promozione della pillola maschile non dovrebbe concentrarsi solo sugli aspetti medici, ma anche sui suoi potenti benefici psicosociali e relazionali legati alla responsabilità e alla parità all'interno della coppia.

### **4.3 Sintesi dei risultati degli incroci statistici**

L'approfondimento statistico ha rivelato che l'accettazione della pillola anticoncezionale maschile non è un fenomeno uniforme all'interno del campione, ma è modulata da una complessa gerarchia di fattori psicologici, relazionali e logistici. In sintesi, il campione preso in considerazione si dimostra aperto all'innovazione, ma estremamente esigente in termini di sicurezza e praticità.

#### **4.3.1 Punti di forza e barriere principali della pillola anticoncezionale maschile**

I risultati ottenuti sul campione individuano chiaramente i punti di forza che alimentano l'intenzione d'uso e le barriere che la ostacolano.

##### 1. Punti di forza

- Equità e responsabilità: il desiderio di riequilibrare il carico contraccettivo con la partner (incrocio statistico numero 11) e l'alto valore simbolico attribuito all'atto di assunzione (incrocio statistico numero 13) emergono come la motivazione etica fondamentale.
- Praticità: l'influenza della facilità d'uso della facilità di accesso è la più alta in quasi tutti gli scenari positivi, suggerendo che sia un requisito minimo essenziale (incroci statistici numero 5, 6, e 10).

##### 2. Barriere principali

- Sicurezza: la preoccupazione per gli effetti collaterali a lungo termine (75,0%) e il rischio cardiovascolare (valore medio 4,50) appaiono come barriere universali e non negoziabili (incroci statistici numero 8 e 9).
- Impatto sessuale: il timore degli effetti sulla libido è il fattore che sembra guidare il rifiuto assoluto nei confronti della pillola anticoncezionale maschile, anche in presenza di garanzie sulla fertilità (incrocio statistico numero 8).

### **4.3.2 Implicazioni per la commercializzazione della pillola anticoncezionale maschile**

Il potenziale early adopter della pillola anticoncezionale maschile emerso dal mio studio è un individuo giovane tra i 18 e i 24 anni, già informato sui metodi contraccettivi esistenti (incroci statistici numero 1 e 4) e caratterizzato da una forte coerenza tra convinzione d'uso e intenzione effettiva d'uso (incrocio statistico numero 7).

La commercializzazione della pillola anticoncezionale maschile potrebbe richiedere un approccio che superi il paradigma del farmaco, focalizzandosi sul posizionamento come possibile strumento di empowerment e parità di genere in campo della contraccezione.

La campagna di lancio del prodotto non dovrà enfatizzare tanto l'efficacia, la quale è un requisito già dato per certo, quanto la sicurezza sistemica a lungo termine, emersa come priorità assoluta dal lavoro di ricerca svolto.

Il marketing non può limitarsi, dunque, alla rassicurazione sugli effetti sulla fertilità, ma deve attuare una strategia di mitigazione dei rischi per la salute potenzialmente più aggressiva di quella adottata storicamente per i contraccettivi femminili. Inoltre, tale rassicurazione deve essere fornita attraverso il canale medico, poiché la raccomandazione da parte del medico risulta essere un fattore di influenza chiave (incrocio statistico numero 5) sulla scelta dell'adozione del metodo contraccettivo.

La leva emotiva e sociale più forte sembra essere la condivisione della responsabilità contraccettiva: la pillola non deve essere posizionata come un'alternativa al preservativo, bensì come lo strumento per una contraccezione di coppia equa.

Il target primario di conversione sulla base dello studio effettuato sono gli uomini che ritengono che il peso della contraccezione sia sulla partner, in

quanto mostrano di essere i più motivati al cambiamento (incrocio statistico numero 11). La comunicazione deve, quindi, rivolgersi implicitamente anche alla donna, rafforzando l'idea che la pillola anticoncezionale maschile sia una risorsa congiunta.

L'analisi del costo (incroci statistici numero 5 e 6) offre risultati sicuramente interessanti: il segmento di consumatori che ritiene l'efficacia del farmaco molto importante è anche quello meno sensibile al prezzo. I soggetti intervistati sembrano essere disposti a pagare una quota maggiore per la sicurezza e la performance, mentre il costo è la barriera principale solo per i segmenti più scettici o meno propensi. I dati, quindi, indicano che la sicurezza supera il prezzo. Il costo, dunque, dovrebbe essere gestito in maniera strategica.

Non risulterebbe necessario commercializzare la pillola anticoncezionale maschile come prodotto low-cost: un prezzo premium, giustificato da una comunicazione martellante sulla sicurezza e l'innovazione scientifica, può rafforzare la percezione di un prodotto di massima qualità e affidabilità. Un prezzo più elevato, infatti, funge da deterrente primario solo per i segmenti che non sono comunque disposti all'adozione.

In conclusione, il successo della pillola anticoncezionale maschile non dipenderà esclusivamente dalla sua disponibilità, ma anche dalla capacità di costruire un brand di fiducia medica e di progresso sociale, superando il timore sistemico degli effetti collaterali e posizionandosi come la scelta definitiva per la condivisione della contraccezione nella coppia. Queste indicazioni, emerse dall'analisi specifica del nostro campione dovranno essere testate e validate in contesti di ricerca più ampi e diversificati.

## 4.4 Alberi CHAID

L'albero CHAID, acronimo di Chi-squared Automatic Interaction Detection, è un metodo di statistica multivariata utilizzato per costruire alberi decisionali per la classificazione e la segmentazione di variabili. L'albero CHAID usa il test del chi-quadrato per misurare la significatività statistica della relazione tra una variabile predittiva e una variabile di risposta all'interno di un nodo. Viene selezionata automaticamente la variabile predittiva che produce la relazione statisticamente più significativa con la variabile target, ovvero quella con il valore del test del chi-quadrato più alto o il valore di p-value più piccolo. Ciò significa che la variabile predittiva selezionata dall'algoritmo è - tra tutte - quella che discrimina maggiormente il comportamento del campione rispetto alla variabile obiettivo fissata. Nel nostro caso le variabili sono costituite da tutte le domande e risposte del questionario.

L'analisi è stata realizzata usando il programma SPSS, un software verticale per l'analisi statistica di dati.

Di seguito si riportano alcuni alberi CHAID che analizzano variabili estrapolate dal lavoro di ricerca di cui si è discusso precedentemente.

1. Albero CHAID relativo all'interesse verso l'utilizzo della pillola anticoncezionale maschile

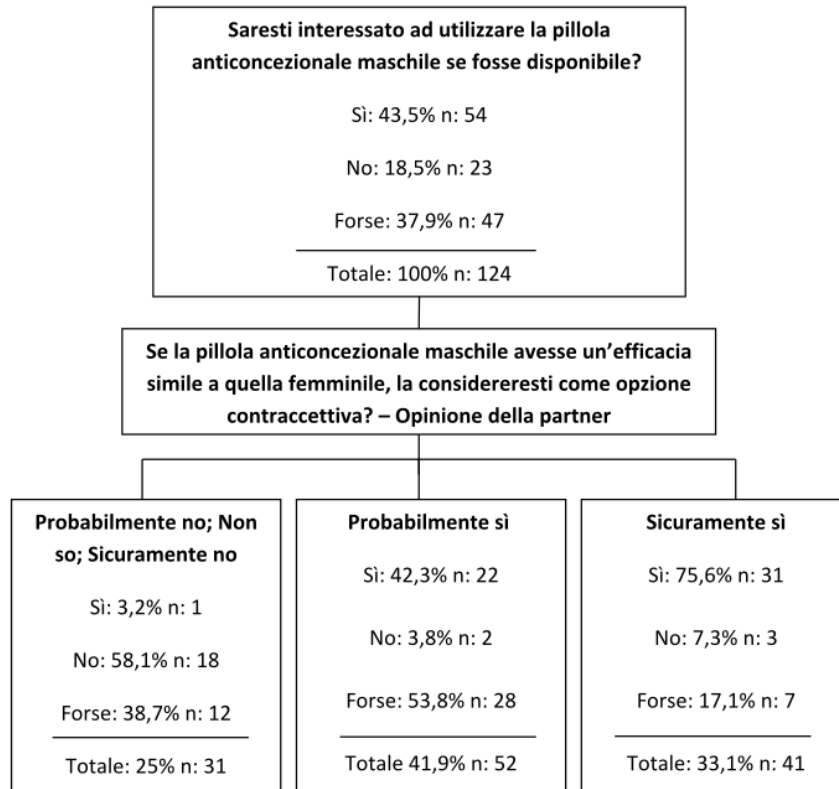


Figura 6- Albero CHAID relativo all'interesse verso l'utilizzo della pillola anticoncezionale maschile

L'albero CHAID in Figura 7 analizza l'interesse verso l'utilizzo della pillola anticoncezionale maschile. Nel campione il 43,5% dei soggetti si dichiara interessato, il 37,9% incerto e il 18,5% non disponibile all'utilizzo.

La variabile che meglio predice questa disponibilità è la percezione dell'efficacia della pillola maschile rispetto a quella femminile. L'albero CHAID mostra, quindi, tre profili differenti.

Chi dubita dell'efficacia (risposte "Probabilmente no", "Non so", "Sicuramente no") tende a non voler utilizzare la pillola (58,1% di risposte "No").

Chi considera “probabile” l’utilizzo della pillola anticoncezionale maschile se la sua efficacia fosse equiparabile a quella della pillola anticoncezionale femminile mantiene un atteggiamento aperto: prevalgono le risposte “Sì” e “Forse”, mentre le risposte “No” sono molto basse (3,8%).

Chi è pienamente convinto dell’utilizzo del “pillolo” nel qual caso la sua efficacia fosse simile a quella della pillola anticoncezionale femminile (risposte “Sicuramente sì”) è il gruppo più favorevole all’utilizzo: il 75,6% dichiara che utilizzerebbe la pillola.

In sintesi, la fiducia nell’efficacia della pillola anticoncezionale maschile è il fattore centrale che determina l’intenzione di utilizzo del farmaco: maggiore è la certezza dell’efficacia, maggiore è la propensione all’utilizzo dell’innovativo metodo contraccettivo.

## 2. Albero CHAID relativo all'uso della pillola anticoncezionale maschile

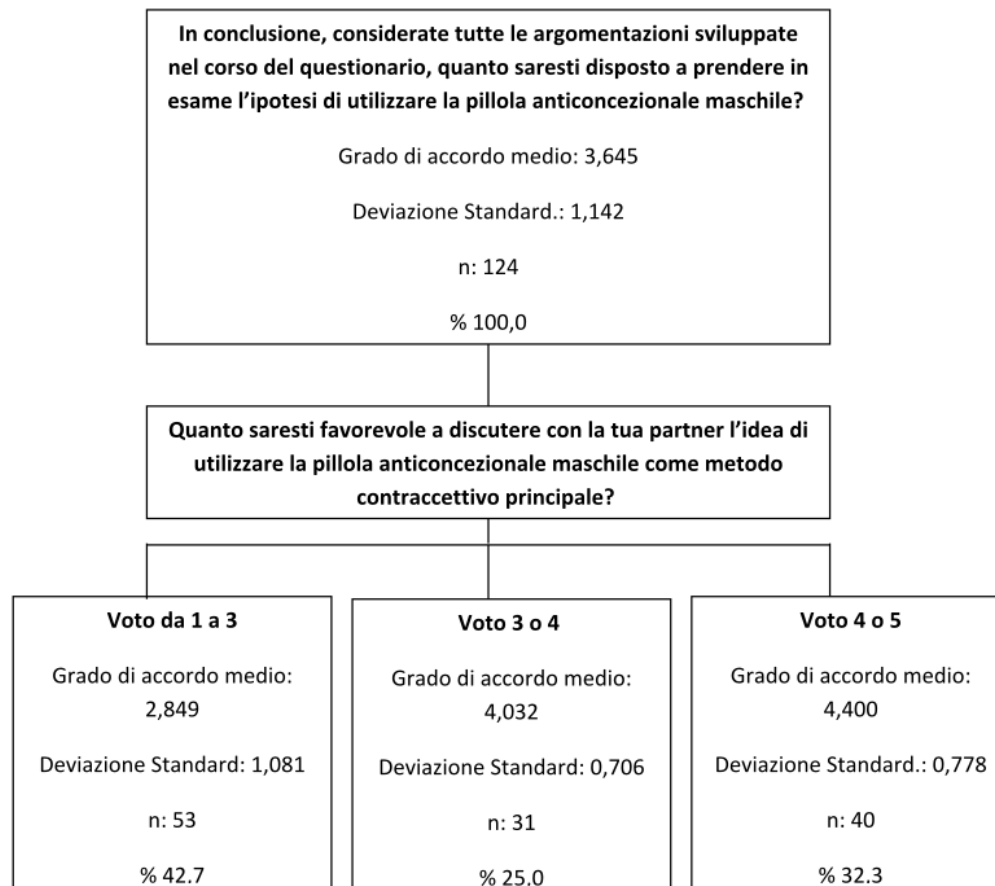


Figura 7- Albero CHAID relativo all'uso della pillola anticoncezionale maschile

L'albero CHAID in Figura 8 mostra che la variabile che meglio predice la disponibilità a prendere in considerazione l'uso della pillola anticoncezionale maschile è la disponibilità a parlarne con la partner. Dal nodo iniziale emerge un livello medio di apertura pari a 3,645. Si distinguono tre profili differenti.

Il gruppo con bassa disponibilità al dialogo con la partner: questo gruppo (42,7% del campione) mostra la disponibilità più bassa verso l'uso della pillola (media 2,849).

Il gruppo con disponibilità moderata al dialogo, per il quale la disponibilità aumenta significativamente (media 4,032), indicando un atteggiamento aperto, ma non completamente deciso.

Il gruppo con alta disponibilità al dialogo: questo gruppo è quello più favorevole all'adozione della pillola anticoncezionale maschile (media 4,400). La comunicazione con la partner risulta, quindi, fortemente associata all'intenzione di utilizzo.

In sintesi, la disponibilità a discutere con la partner sul possibile uso della pillola anticoncezionale maschile è il principale fattore che determina l'apertura effettiva verso il suo effettivo impiego. Più è forte questa propensione al dialogo, maggiore è la disponibilità complessiva a utilizzare la pillola.

## **4.5 Il fattore critico per l'adozione: sicurezza e reversibilità**

Considerando i dati analizzati nel lavoro di ricerca, negli incroci statistici e negli alberi CHAID, il successo della potenziale introduzione sul mercato della pillola anticoncezionale maschile è subordinato al superamento delle barriere percettive di natura medico-scientifica espresse dal campione, che prevalgono nettamente sulle considerazioni di natura logistica o etico-sociale. L'analisi dei risultati empirici e gli incroci statistici identificano la sicurezza sistemica a lungo termine e l'assenza di impatto permanente sulla fertilità come la condizione essenziale per la conversione dell'interesse potenziale al farmaco in adozione effettiva.

Le preoccupazioni sono prioritariamente focalizzate sugli effetti collaterali a lungo termine (indicati dal 75% dei rispondenti come maggiore preoccupazione) e sull'impatto sulla fertilità (60%). Il timore è amplificato dal rischio di malattie cardiovascolari, che risulta l'effetto collaterale più temuto in assoluto, anche tra il segmento di popolazione più propenso all'utilizzo. A riprova di questa priorità, la stragrande maggioranza dei soggetti (circa l'86%) dichiara che la propensione all'uso aumenterebbe drasticamente solo se gli studi dimostrassero la completa reversibilità dell'azione e l'assenza di effetti a lungo termine sulla capacità riproduttiva.

Sebbene l'uguaglianza di genere e la condivisione della responsabilità agiscano come forti driver sociali e motivazionali e, nonostante la disponibilità a discutere con la partner sia il principale predittore dell'apertura all'uso (albero CHAID, Figura 8), questi fattori relazionali non possono compensare una percezione di rischio sanitario elevato. Pertanto, il fattore critico non è di natura etica o economica, ma si configura come l'esigenza di una garanzia medico-scientifica assoluta che il farmaco, anche nella possibilità di essere di natura non-ormonale, come, ad esempio, YCT-529, mantenga intatta l'integrità biologica maschile.

## 4.6 Opinione medica

Il presente sottocapitolo si propone di integrare l'analisi quantitativa dei dati, la quale ha evidenziato un medio- elevato interesse potenziale verso la pillola anticoncezionale maschile e, allo stesso tempo, forti riserve sulla sicurezza e sulla conoscenza del metodo, con una prospettiva clinica specialistica. A tal fine, è stata condotta una breve intervista telefonica con il Professor Andrea Garolla, medico specialista andrologo e professore presso l'Università degli Studi di Padova, per ottenere il parere di un esperto sui risultati emersi e sull'impatto atteso della contraccezione orale maschile nella realtà clinica. Le sue risposte offrono, quindi, un inquadramento fondamentale per interpretare la transizione dall'interesse espresso dal campione alla concreta implementazione del metodo. Si riporta di seguito l'intervista.

Domanda 1: “Nella sua esperienza clinica, c'è già una domanda o un interesse esplicito da parte dei pazienti per la contraccezione orale maschile?”

Il Professor Garolla ha confermato con la sua risposta che, nella sua pratica clinica quotidiana, la domanda esplicita per la contraccezione orale maschile è attualmente quasi inesistente. Ha evidenziato come, al contrario, vi sia una richiesta più significativa di informazioni riguardanti la contraccezione chirurgica (vasectomia), un metodo più che consolidato. Questa discrepanza viene attribuita primariamente ad una lacuna informativa diffusa: i pazienti tendono a chiedere e ad esplorare ciò di cui hanno già letto o sentito parlare. Pertanto, la scarsa consapevolezza sui progressi della contraccezione farmacologica maschile, un dato riscontrato anche nel lavoro di ricerca, si traduce in una pressione contenuta da parte del pubblico sulla pratica clinica specialistica.

Domanda 2: “Secondo lei, come cambierà l'approccio alla consulenza sulla contraccezione e la dinamica della scelta di coppia quando questo strumento sarà disponibile?”

Secondo il Professor Garolla, l'introduzione di questo nuovo metodo contraccettivo orale rivolto agli uomini è destinata ad innescare un cambiamento drastico sia nella consulenza medica sia nelle dinamiche di coppia. Il primo e più significativo impatto sarà sicuramente a livello sociale e di emancipazione riproduttiva femminile, consentendo una reale condivisione del carico contraccettivo. Da un punto di vista strettamente clinico, il farmaco offrirà un'alternativa sicura per le donne che presentano controindicazioni assolute all'assunzione della pillola femminile, ad esempio a causa di preesistenti problemi coagulativi. Infine, il Professor Garolla ha sottolineato un beneficio per gli uomini privi di una partner stabile, poiché l'uso della pillola anticoncezionale maschile fornirebbe un ulteriore livello di sicurezza e di controllo autonomo nella gestione della prevenzione della gravidanza.

Domanda 3: “Considerando che YCT-529 è un contraccettivo non-ormonale che agisce bloccando l'azione della vitamina A per inibire la produzione di sperma, quali sono le principali implicazioni cliniche di questo meccanismo d'azione rispetto ai precedenti tentativi ormonali?”

Riguardo al meccanismo d'azione non-ormonale di YCT-529, il Professor Garolla ha evidenziato che la principale implicazione clinica è l'elevato grado di specificità del meccanismo d'azione stesso. A differenza dei precedenti tentativi ormonali che agivano sopprimendo la produzione di testosterone, YCT-529 mira a bloccare selettivamente la funzione spermatica, intaccando solamente la spermatogenesi. Questo è un requisito altamente auspicabile dalla medicina andrologica, poiché permetterebbe di mantenere inalterate le altre funzioni testicolari, evitando così gli effetti collaterali sistemici negativi, come, ad esempio, alterazioni del testosterone, della libido o del metabolismo osseo, i quali avevano compromesso lo sviluppo di nuovi contraccettivi precedentemente.

Domanda 4: “In conclusione, qual è la sua opinione sul potenziale di questo farmaco?”

Sebbene il meccanismo d'azione sia teoricamente ottimale, il Professor Garolla ha invitato alla cautela. Ha sottolineato che la valutazione finale dipenderà dalla rigorosa verifica del fatto che il farmaco agisca effettivamente bloccando solo la spermatogenesi, senza intaccare le altre funzioni essenziali del testicolo. Se questa specificità dovesse essere pienamente confermata, il farmaco sarebbe considerato ottimo. Tuttavia, il Professor Garolla ha concluso affermando che è prematuro fornire un'opinione medica definitiva sulla possibile adozione di tale farmaco, in quanto il composto si trova ancora nelle fasi iniziali della sperimentazione clinica sull'uomo e i dati definitivi di efficacia, reversibilità e sicurezza a lungo termine sono ancora in attesa di pubblicazione.

## **5. Conclusioni**

### **5.1 Accettazione femminile di nuovi metodi contraccettivi maschili**

Lo sviluppo di un nuovo contraccettivo maschile, come una pillola anticoncezionale, ha sempre dovuto confrontarsi con una persistente e profonda speculazione di natura sociale: l'idea che le donne non si fiderebbero dei loro partner che fanno utilizzo di questo metodo innovativo. Questa preoccupazione non è un dettaglio irrilevante, ma, piuttosto, un potenziale ostacolo alla diffusione di tale contraccettivo.

È in questo contesto di scetticismo sociale che si inserisce uno studio del 1996, il cui obiettivo è stato quello di sottoporre a verifica empirica, per la prima volta su un vasto campione in diversi contesti culturali (Scozia, Cina e Sudafrica), se tale presunta mancanza di fiducia da parte delle partner fosse realmente l'ostacolo insormontabile all'immissione in commercio di un possibile nuovo contraccettivo maschile. Le opinioni espresse dalle 1894 donne intervistate offrono pertanto una base fondamentale per la successiva riflessione sulla parità di genere e sulle implicazioni etico-sociali del contraccettivo maschile.

L'obiettivo principale dello studio era quello di smentire la diffusa speculazione secondo cui uno dei maggiori ostacoli all'introduzione di un contraccettivo ormonale maschile sarebbe la mancanza di fiducia delle donne nei confronti dei loro partner riguardo all'uso affidabile del metodo. È stato condotto, quindi, un sondaggio su 1894 donne sessualmente attive che frequentavano cliniche di pianificazione familiare in contesti culturali diversi: Scozia (Edimburgo), Cina (Shanghai e Hong Kong) e Sudafrica (Città del Capo, includendo gruppi etnici bianchi, neri e meticci). Il reclutamento dei partecipanti è avvenuto nel 1996 ed

è durato tre mesi a Edimburgo, Shanghai e Hong Kong, mentre a Città del Capo è durato sette mesi<sup>97</sup>.

I risultati principali di tale ricerca vertono attorno a delle questioni etico- sociali importanti. La stragrande maggioranza delle donne in tutti i centri di pianificazione familiare ha ritenuto che un contraccettivo ormonale maschile fosse una buona idea: oltre il 90% delle donne in Scozia e Sudafrica e tra il 71% e l'87% delle donne in Cina ha espresso un parere positivo riguardo la possibile introduzione di un nuovo metodo contraccettivo maschile<sup>98</sup>.

Per quanto riguarda, invece, il tema della condivisione della responsabilità contraccettiva, oltre il 65% delle donne in tutti i centri di pianificazione familiare riteneva che la responsabilità della contraccezione gravasse in maniera sbilanciata sulle donne. Oltre l'84% delle partecipanti allo studio ha concordato sul fatto che una pillola anticoncezionale maschile consentirebbe una più equa condivisione della responsabilità contraccettiva nella coppia<sup>99</sup>.

Solo 36 donne, ovvero il 2% del campione totale, hanno dichiarato esplicitamente che non si fiderebbero del proprio partner per l'uso di un contraccettivo maschile come una pillola, sfatando il mito della mancanza di fiducia sopracitato<sup>100</sup>.

Generalmente, l'intenzione di utilizzare questo nuovo metodo contraccettivo in futuro è risultata elevata, superando il 70% tra le donne di Edimburgo, Shanghai e le donne bianche di Città del Capo. Le ragioni per cui alcune delle donne intervistate non erano favorevoli o erano incerte variano culturalmente: le donne cinesi, in particolare a Shanghai, ad esempio, erano principalmente preoccupate per i potenziali effetti collaterali e i rischi per la salute, mentre le donne in

---

<sup>97</sup> A.F. Glasier, R. Anakwe, D. Everington, C.W. Martin, Z.van der Spuy, L. Cheng, P.C. Ho, R.A. Anderson, Would women trust their partners to use a male pill? *Human Reproduction*, Volume 15, Issue 3, 1 March 2000, Pages 646–649, <https://doi.org/10.1093/humrep/15.3.646>

<sup>98</sup> A.F. Glasier, R. Anakwe, D. Everington, C.W. Martin, Z.van der Spuy, L. Cheng, P.C. Ho, R.A. Anderson, Would women trust their partners to use a male pill? *Human Reproduction*, Volume 15, Issue 3, 1 March 2000, Pages 646–649, <https://doi.org/10.1093/humrep/15.3.646>

<sup>99</sup> *ibidem*

<sup>100</sup> *ibidem*

Scozia e Sudafrica erano più propense a citare la mancanza di fiducia verso il partner o il fatto di non voler fare affidamento su un metodo contraccettivo maschile come motivo di riluttanza<sup>101</sup>.

---

<sup>101</sup> A.F. Glasier, R. Anakwe, D. Everington, C.W. Martin, Z.van der Spuy, L. Cheng, P.C. Ho, R.A. Anderson, Would women trust their partners to use a male pill? *Human Reproduction*, Volume 15, Issue 3, 1 March 2000, Pages 646–649, <https://doi.org/10.1093/humrep/15.3.646>

## 5.2 Riflessioni etico-culturali

La ricerca condotta da A.F. Glasier e colleghi ha fornito, dunque, una risposta empirica inequivocabile al quesito più dibattuto: la presunta mancanza di fiducia da parte delle donne nei confronti dei partner non è il vero ostacolo all'innovazione nel campo della contraccezione maschile. Questo risultato cruciale permette, quindi, di elevare la discussione dal punto di vista delle reali sfide etico-sociali che l'introduzione di un nuovo contraccettivo maschile comporta.

L'introduzione della pillola anticoncezionale maschile segna, quindi, un traguardo che va oltre il progresso puramente scientifico, collocandosi al centro di un dibattito sull'uguaglianza di genere. La disponibilità di un contraccettivo maschile orale non-ormonale sicuro ed efficace offre l'opportunità cruciale di ridistribuire la responsabilità riproduttiva, un onere che storicamente ha gravato in modo sproporzionato sulla popolazione femminile. Tale innovazione ha il potenziale di alleviare il carico fisico, psicologico ed economico che la gestione della fertilità impone quasi interamente alle donne, offrendo contestualmente agli uomini la possibilità di assumere un ruolo più attivo, consapevole e partecipativo nella pianificazione familiare e nelle scelte riproduttive della coppia. L'integrazione della contraccezione maschile come pratica normale e diffusa è essenziale per superare, quindi, i pregiudizi radicati che identificano la prevenzione delle gravidanze non desiderate come una questione femminile.

Di conseguenza, ampliare le opzioni contraccettive attualmente disponibili per entrambi i partner può promuovere dinamiche relazionali più equilibrate, fondate sulla condivisione effettiva delle decisioni, dei rischi e delle responsabilità connesse alla salute riproduttiva.

Storicamente, la gestione della fertilità è ricaduta in misura preponderante sulla donna a causa della limitata offerta di opzioni contraccettive reversibili per gli uomini, confinate essenzialmente al preservativo o alla vasectomia, quest'ultima soluzione chirurgicamente invasiva. L'introduzione di un

contraccettivo orale maschile che sia efficace, sicuro e reversibile, si propone, dunque, come un elemento di profonda innovazione non solo medica, ma anche socioculturale, promuovendo una reale e più equa condivisione delle responsabilità riproduttive tra i partner.

In ultima analisi, il successo della pillola anticoncezionale maschile può contribuire a deostruire i radicati pregiudizi culturali che hanno a lungo identificato la prevenzione delle gravidanze indesiderate come una prerogativa esclusivamente femminile, favorendo l'affermazione di un modello di pianificazione familiare più partecipato ed equilibrato.

### **5.3 Da ipotesi a realtà: l'accettazione del “pillolo”**

Il presente sottocapitolo si propone di confrontare criticamente le mie aspettative iniziali che hanno guidato il disegno del lavoro di ricerca con i dati e le tendenze emersi dall'analisi dei risultati raccolti sul nostro campione.

Le mie aspettative iniziali si basavano su presupposti ragionevoli, radicati nel contesto psicosociale e storico della contraccezione, in cui si soleva attribuire la responsabilità contraccettiva alla sfera femminile. La mia aspettativa di una scarsa conoscenza della pillola anticoncezionale maschile e di una forte resistenza alla sua adozione da parte degli uomini rifletteva la persistente percezione della contraccezione come un onere femminile e il timore maschile verso l'innovazione farmaceutica. I risultati empirici del lavoro di ricerca, tuttavia, hanno parzialmente smentito questa ipotesi di partenza, rivelando una propensione all'accettazione più alta e complessa di quanto anticipato, indicando la necessità di rivedere questa ipotesi di partenza su un campione molto più grande rispetto a quello preso in considerazione per il mio lavoro di ricerca.

L'aspettativa iniziale che la pillola anticoncezionale maschile sarebbe stata sconosciuta per la maggior parte dei soggetti partecipanti al lavoro di ricerca è stata parzialmente ridimensionata dai risultati empirici: questi ultimi hanno evidenziato che una certa conoscenza del nuovo metodo contraccettivo maschile è significativamente presente nel mio gruppo di studio. Infatti, l'esposizione al tema ed in particolare alla pillola anticoncezionale maschile YCT-529, è massima tra i soggetti che si dichiarano già molto informati sui metodi contraccettivi attualmente disponibili. È plausibile che il tasso di conoscenza riscontrato nel lavoro di ricerca sia stato amplificato dalla recente copertura mediatica e dalla diffusione sui social media come Instagram e Facebook avvenuta nei mesi precedenti alla ricerca. In particolare, la circolazione di contenuti divulgativi su piattaforme ad ampia utenza, come i post di Fanpage.it e altri blog medici, ha probabilmente dimostrato la

permeabilità dell'argomento, migrando dalla sfera della ricerca medico-accademica verso il circuito mediatico generalista.

Dunque, per il segmento informato del mio campione, l'argomento non è un tabù mediatico così impenetrabile come si credeva: la conoscenza dell'esistenza di una pillola anticoncezionale maschile in sperimentazione è un segnale che il tema della contraccezione maschile è già uscito dalla sfera della ricerca medico-accademica per entrare in una nicchia di attenzione nel dibattito pubblico. L'individuo informato è in realtà un potenziale early adopter del prodotto, smentendo l'idea di un campione completamente ignorante sulla frontiera della medicina contraccettiva.

Un'altra aspettativa iniziale riguardava il rifiuto dell'adozione della pillola anticoncezionale maschile come opzione contraccettiva dalla maggior parte dei partecipanti al lavoro di ricerca. Al contrario, il 43,5% del campione ha espresso un interesse iniziale positivo verso la pillola anticoncezionale maschile, con una propensione finale all'utilizzo che si polarizza in senso favorevole dopo l'esposizione alle diverse argomentazioni presenti nel lavoro di ricerca.

Tali risultati suggeriscono che il campione maschile preso in considerazione nel mio studio, quindi, non è in linea di principio contrario ad assumersi la responsabilità contraccettiva, bensì vede la pillola anticoncezionale maschile come un potente strumento per l'uguaglianza di genere. Il rifiuto assoluto è relegato ad una minoranza rigida e fortemente motivata non tanto da una mancanza di responsabilità etica, ma dal timore per la propria funzione sessuale. In questo caso il tabù non risiede nell'atto della contraccezione in sé, ma nel timore di intaccare la virilità e la performance sessuale con un farmaco di questo genere.

L'ultima aspettativa riguarda il costo del farmaco: nelle mie idee, il costo dell'innovativo contraccettivo si presentava come uno degli ostacoli primari per la sua stessa accettazione. Dal lavoro di ricerca effettuato, invece, è emerso che il costo è la barriera prioritaria solo per il segmento più scettico sulla pillola

anticoncezionale maschile, mentre i possibili early adopter sono i soggetti meno sensibili al prezzo, ma allo stesso tempo risultano essere quelli estremamente esigenti sulla sicurezza del farmaco.

L'uomo è dunque disposto a finanziare la sua sicurezza: la lezione più radicale dello studio condotto è che per la contraccezione maschile la sicurezza è l'unico vero prezzo da pagare. Il dibattito non è economico, ma medico-scientifico: il tabù si sposta, quindi, dal portafoglio alla salute sistemica.

In conclusione, la ricerca non ha solo misurato l'accettazione nel mio specifico campione, ma ha smascherato il vero nodo della questione: l'accettazione della pillola anticoncezionale maschile è già ad un livello di base sorprendentemente alto, ma è condizionata da barriere di rischio sanitario percepito, non di responsabilità etica o di costo. La conversazione sul tabù contraccettivo maschile non riguarda più "se" l'uomo dovrebbe partecipare più attivamente alla contraccezione, ma "a quale costo" biologico e logistico è disposto a farlo. Questi risultati, pur non essendo generalizzabili all'intera popolazione maschile, forniscono indicazioni cruciali per la direzione futura della ricerca e della comunicazione pubblica sul tema.

## 5.4 Conclusioni

Il presente studio ha analizzato in modo approfondito il potenziale impatto medico e socioculturale di un innovativo contraccettivo orale maschile.

I dati emersi sul farmaco non ormonale in sperimentazione, confermano che la sua efficacia dimostrata in studi preclinici e nelle prime fasi cliniche rappresenta una rottura decisiva con i fallimenti dei tentativi precedenti. Interferendo selettivamente con il recettore RAR- $\alpha$ , il principio attivo oggi in fase di sviluppo offre una soluzione reversibile, mirata e con un profilo di effetti collaterali notevolmente mitigato, eliminando i rischi ormonali che hanno ostacolato la commercializzazione di una nuova opzione contraccettiva maschile per decenni. Questo risultato scientifico non è solo un progresso medico, ma la premessa necessaria per affrontare una questione di giustizia sociale rimasta irrisolta, ponendo delle basi solide per una revisione radicale delle dinamiche di pianificazione familiare. Si sottolinea come il farmaco oggi in fase di sperimentazione sia un esempio di innovativo contraccettivo orale maschile; in futuro si potrebbe assistere all'introduzione di farmaci analoghi che sfruttano lo stesso innovativo meccanismo d'azione.

L'analisi dei dati ottenuti tramite il lavoro di ricerca svolto evidenzia un quadro complesso, caratterizzato da una medio-bassa conoscenza di specifici progressi scientifici, ma da un medio-elevato potenziale di accettazione da parte del pubblico maschile. In primo luogo, si riscontra una bassa consapevolezza riguardo le sperimentazioni attualmente in corso: solo il 26,6% degli intervistati dichiara di essere a conoscenza dell'esistenza di pillola anticoncezionale maschile in fase di sperimentazione. Nonostante una bassa percentuale di intervistati informati sul tema, i risultati dell'indagine hanno evidenziato una propensione all'adozione da parte del genere maschile: in particolare, è emerso che più del 70% del campione intervistato si è dichiarato potenzialmente favorevole all'utilizzo del contraccettivo, a condizione che ne venga garantita la totale reversibilità e sicurezza. Tale innovazione supporta l'emergere di un modello relazionale in cui la responsabilità riproduttiva è effettivamente condivisa, scardinando i radicati pregiudizi culturali che identificavano la

contraccezione come una questione esclusivamente femminile. Questo farmaco, infatti, offre agli uomini la possibilità di esercitare una maggiore autonomia riproduttiva e di assumere un ruolo attivo e consapevole nella pianificazione familiare, promuovendo un modello di relazione basato su un'effettiva condivisione delle decisioni e dei rischi riproduttivi.

Dall'analisi dei dati è emerso, inoltre, che il criterio di scelta fondamentale per qualsiasi metodo contraccettivo rimane l'efficacia nel prevenire la gravidanza, ritenuto come un fattore molto importante dal 90,3% degli intervistati. Altri fattori che inciderebbero sulla scelta di un innovativo contraccettivo come la pillola anticoncezionale maschile sono legati principalmente alla qualità dell'esperienza sessuale e alla praticità: il beneficio principale atteso da tale farmaco è una maggiore spontaneità durante il rapporto sessuale, fattore citato dal 50% degli intervistati.

Nonostante le prospettive incoraggianti, il percorso verso una piena integrazione della pillola anticoncezionale maschile nella società odierna presenta ancora delle sfide. Lo studio ha rivelato la presenza di alcune preoccupazioni, specialmente legate alla percezione dei potenziali effetti collaterali e alla novità del concetto, aspetti che dovranno essere affrontati con una rigorosa comunicazione scientifica. L'analisi dei dati ha rivelato che circa il 40% del campione maschile che ha espresso inizialmente interesse verso un possibile metodo contraccettivo nuovo, ha poi manifestato preoccupazioni specifiche relative alla potenziale incidenza del farmaco sulla libido e sulla performance sessuale, sebbene il meccanismo d'azione non ormonale sia teoricamente in grado di minimizzare tali effetti. Tale evidenza sottolinea come la percezione dell'integrità maschile sia strettamente legata all'accettazione del farmaco. Le prossime fasi di ricerca dovranno confermare l'efficacia su larga scala, ma la sfida più significativa sarà l'accettazione e l'adozione da parte del genere maschile, insieme alla fiducia che le partner riporranno in tale metodologia. Se da un lato l'uomo è pronto a condividere la responsabilità contraccettiva, il successo dei nuovi metodi contraccettivi dipenderà in gran parte dalla fiducia che le partner riporranno nella loro effettiva compliance. Le

prossime fasi di ricerca dovranno dunque non solo confermare l'efficacia su larga scala, ma anche affrontare queste riserve culturali e psicologiche attraverso programmi educativi mirati che promuovano un dialogo aperto e informato.

Per quanto riguarda il fronte economico, invece, il prezzo accettabile per una confezione mensile di un contraccettivo come la pillola anticoncezionale maschile è ben definito dagli intervistati: la fascia compresa tra i 10 e i 15€ rappresenta l'idea più diffusa, condivisa dal 46,8% del campione. I soggetti sono inclini a sostenere una spesa economica superiore in cambio di garanzie sulla sicurezza e sulle performance del farmaco. Al contrario, il costo emerge come il principale elemento dissuasivo esclusivamente per le fasce di popolazione più scettiche o meno propense all'adozione di tale farmaco. Queste evidenze sottolineano come la sicurezza clinica sia un fattore di priorità che prevale sulla variabile economica.

Un'ultima considerazione metodologica è fondamentale. Come già precisato, data la natura dello studio e la metodologia di campionamento, i dati ottenuti in questa ricerca esplorativa non sono immediatamente estendibili o generalizzabili all'intera popolazione maschile italiana. Questo studio, pertanto, si limita a mappare l'atteggiamento di una popolazione early adopter o target ideale, fungendo da trampolino di lancio per future e più ampie indagini demoscopiche che possano confermare questi trend su un campione statisticamente rappresentativo a livello nazionale.

In conclusione, la pillola anticoncezionale maschile non è semplicemente un nuovo farmaco, bensì rappresenta un punto di svolta socioculturale, in quanto funge da test cruciale per la società contemporanea. Il suo successo non si misurerà solo in termini di efficacia clinica, ma anche in base alla sua capacità di inaugurare un'era di maggiore equità contraccettiva, offrendo ad ogni individuo, indipendentemente dal genere, la possibilità di esercitare un controllo attivo e consapevole sulla propria vita fertile e sul futuro della propria

famiglia, inaugurando, così, un nuovo capitolo nella storia della pianificazione familiare.





## Bibliografia

Netter FH. *Netter. Atlante di anatomia umana*. 6<sup>a</sup> ed. Milano: Edra Masson; 2014.  
Hall, John E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology, 14th international edition 14*, Philadelphia: Elsevier, 2021.

Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;27(1):3-12. doi: 10.1016/j.beem.2012.11.004. Epub 2012 Dec 25. PMID: 23384741.

Dhont, M. (2010). History of oral contraception. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 15(sup2), S12–S18.  
<https://doi.org/10.3109/13625187.2010.513071>

Yeonhee Pyo, Ki Han Kwon. A review of various types of male contraception. *Journal of Men's Health.* 2024. 20(12);1-8.

Amory JK. Development of Novel Male Contraceptives. *Clin Transl Sci.* 2020 Mar;13(2):228-237. doi: 10.1111/cts.12708. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31618525; PMCID: PMC7070810

John K. Amory, Male contraception, *Fertility and Sterility*, Volume 106, Issue 6, 2016, Pages 1303-1309, ISSN 0015-0282,  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.036>

Neil R. Norcross, Irene Georgiou, Zoe C. Johnston, Franz S. Gruber, Jason R. Swedlow, Kevin D. Read, Christopher LR. Barratt, Ian H. Gilbert, Male contraceptive development: A medicinal chemistry perspective, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 243, 2022, 114709, SSN 0223-5234,  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114709>

Sitruk-Ware R, Wang C., Contraceptive methods for men: an unmet need, *GREM Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism* (2024); Volume 4 - 2/2023:092-096 doi: 10.53260/grem.234027

Johannes Bitzer, Male contraception – Part of gender medicine and reproductive rights of men, *Contraception*, Volume 145, 2025, 110734, ISSN 0010-7824, <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2024.110734>

Shi R, Wolgemuth DJ, Georg GI. Development of the retinoic acid receptor alpha-specific antagonist YCT-529 for male contraception: A brief review. *Contraception*. 2025 May; 145:110809. doi: 10.1016/j.contraception.2024.110809. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39756562; PMCID: PMC11993348

Nickels L, Yan W. Nonhormonal Male Contraceptive Development-Strategies for Progress. *Pharmacol Rev*. 2023 Dec 15;76(1):37-48. doi: 10.1124/pharmrev.122.000787. PMID: 38101934; PMCID: PMC10759220.

Shi R, Wolgemuth DJ, Georg GI. Development of the retinoic acid receptor alpha-specific antagonist YCT-529 for male contraception: A brief review. *Contraception*. 2025 May; 145:110809. doi: 10.1016/j.contraception.2024.110809. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39756562; PMCID: PMC11993348

Taher N, Haque E, Georg G. From concept to the clinic: Retinoic acid receptor  $\alpha$  antagonist YCT-529, an oral non-hormonal male contraceptive. *Andrology*. 2025;1-8

Mannowetz, N., McCallum, S.W., Sidhu, S. *et al*. Safety and pharmacokinetics of the non-hormonal male contraceptive YCT-529. *Commun Med* 5, 279 (2025). <https://doi.org/10.1038/s43856-025-01004-4>

A.F. Glasier, R. Anakwe, D. Everington, C.W. Martin, Z.van der Spuy, L. Cheng,  
P.C. Ho, R.A. Anderson, Would women trust their partners to use a male pill?  
*Human Reproduction*, Volume 15, Issue 3, 1 March 2000, Pages 646–649,  
<https://doi.org/10.1093/humrep/15.3.646>

## Sitografia

Garolla Andrea, “Spermatogenesi”, Siams,

<https://www.siams.info/androwiki/spermatogenesi/>

Rochira Vincenzo, “Erezione, eiaculazione e orgasmo”, Siams,

<https://www.siams.info/androwiki/erezione-eiaculazione-e-orgasmo/>

FDA, <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>, 2018

FDA, <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>, 2018

FDA, <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>, 2018