



Giunte e Commissioni

RESOCONTO STENOGRAFICO

n. 3

N.B. I resoconti stenografici delle sedute di ciascuna indagine conoscitiva seguono una numerazione indipendente.

12^a COMMISSIONE PERMANENTE (Igiene e sanità)

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA PROCEDURA DI ABORTO FARMACOLOGICO MEDIANTE MIFEPRISTONE E PROSTAGLANDINE – PERCORSO GENERICAMENTE INDICATO COME «PILLOLA ABORTIVA RU 486» – E VALUTAZIONE DELLA COERENZA DELLE PROCEDURE PROPOSTE CON LA LEGISLAZIONE VIGENTE; ORGANIZZAZIONE DEI PERCORSI CLINICI, VALUTAZIONE DEI DATI EPIDEMIOLOGICI ANCHE IN RELAZIONE AGLI STUDI INTERNAZIONALI SUL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICI

116^a seduta: mercoledì 21 ottobre 2009

Presidenza del presidente TOMASSINI

I N D I C E

Audizione del direttore generale dell'AIFA, Guido Rasi

* PRESIDENTE	Pag. 3, 6, 7 e <i>passim</i>	* RASI	Pag. 4, 10, 14 e <i>passim</i>
ASTORE (<i>IdV</i>)	6, 24		
BASSOLI (<i>PD</i>)	17, 18		
BIANCHI (<i>PD</i>)	10, 24		
* BIANCONI (<i>PdL</i>)	7		
BOSONE (<i>PD</i>)	18, 23		
CALABRÒ (<i>PdL</i>)	24		
COSENTINO (<i>PD</i>)	15, 19		
DE LILLO (<i>PdL</i>)	17		
GRAMAZIO (<i>PdL</i>)	6, 18, 24		
PORETTI (<i>PD</i>)	8, 14, 15		
RIZZOTTI (<i>PdL</i>)	22, 25		
* ROCCELLA, <i>sottosegretario di Stato per il</i>			
<i>lavoro, la salute e le politiche sociali</i>	21		
SACCOMANNO (<i>PdL</i>)	20, 21, 22 e <i>passim</i>		

N.B. L'asterisco accanto al nome riportato nell'indice della seduta indica che gli interventi sono stati rivisti dagli oratori.

Sigle dei Gruppi parlamentari: Italia dei Valori: *IdV*; Il Popolo della Libertà: *PdL*; Lega Nord Padania: *LNP*; Partito Democratico: *PD*; UDC, SVP e Autonomie: *UDC-SVP-Aut*; Misto: *Misto*; Misto-MPA-Movimento per le Autonomie-Alleati per il Sud: *Misto-MPA-AS*.

Interviene il sottosegretario di Stato per il lavoro, la salute e le politiche sociali Eugenia Maria Roccella e, ai sensi dell'articolo 48 del Regolamento, il professor Guido Rasi, accompagnato dalla dottoressa Monica Di Marcotullio e dalla dottoressa Arianna Gasparini.

I lavori hanno inizio alle ore 15.

PROCEDURE INFORMATIVE

Audizione del direttore generale dell'AIFA, Guido Rasi

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca il seguito dell'indagine conoscitiva sulla procedura di aborto farmacologico mediante mifepristone e prostaglandine – percorso genericamente indicato come «pillola abortiva RU 486» – e valutazione della coerenza delle procedure proposte con la legislazione vigente; organizzazione dei percorsi clinici, valutazione dei dati epidemiologici anche in relazione agli studi internazionali sul rapporto rischio/benefici, sospesa nella seduta del 20 ottobre scorso.

Comunico che, ai sensi dell'articolo 33, comma 4, del Regolamento, è stata chiesta l'attivazione dell'impianto audiovisivo e del segnale audio e che la Presidenza del Senato ha già preventivamente fatto conoscere il proprio assenso. Se non vi sono osservazioni, tale forma di pubblicità è dunque adottata per il prosieguo dei lavori.

È in programma oggi l'audizione del direttore generale dell'AIFA, professor Guido Rasi, al quale do il nostro benvenuto.

Desidero rivolgere un saluto anche al sottosegretario Roccella, che parteciperà ai nostri lavori.

Prima di cedere la parola al professor Rasi, che saluto e ringrazio per aver aderito al nostro invito a riferire in Commissione in ordine sia all'*iter* autorizzativo condotto presso l'AIFA – del cui funzionamento forse non tutti i commissari sono a conoscenza – sia alle disposizioni istitutive dell'AIFA, prego inoltre il nostro ospite di soffermarsi sul programma di approfondimento, approvato a maggioranza dalla Commissione nella seduta di ieri, articolato sulla base di cinque profili tematici, – di cui credo le sia stata consegnata copia – sui quali ci interesserebbe conoscere il suo avviso, ovviamente per quanto di competenza.

A seguito dell'esposizione i colleghi che lo desiderano potranno porre i loro quesiti, cui il professor Rasi potrà rispondere, riservandosi di far avere ad integrazione eventuali contributi scritti e documenti di cui mi risulta che alcuni commissari abbiano già fatto richiesta e che credo lei sia già nelle condizioni di consegnare agli atti della Commissione.

RASI. Signor Presidente, per quanto riguarda l'*iter* autorizzativo dell'AIFA, partirei dalla illustrazione di un breve contesto normativo, a cominciare, in particolare, dalla legge istitutiva dell'Agenzia, ovvero il decreto-legge n. 269 del 2003 (poi convertito dalla legge n. 326 del 2003), che all'articolo 48 affida all'AIFA tre compiti principali. Il primo di tali compiti consta nell'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci e si basa sul profilo del rischio-beneficio del farmaco stesso. Il secondo riguarda l'attribuzione della classe di dispensazione, ovvero il livello di rimborsabilità o meno del farmaco, il che implica la responsabilità di regolare la spesa farmaceutica affinché possa rientrare nel tetto fissato di volta in volta dal Governo. Il terzo compito è quello di promuovere lo sviluppo economico nell'ambito del settore farmaceutico. Naturalmente, per l'esercizio di queste funzioni l'AIFA si avvale di una serie di prerogative, organismi e commissioni.

L'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco avviene attraverso tre diverse procedure: la procedura «centralizzata», quella per mutuo riconoscimento e quella nazionale. La procedura centralizzata prevede che le industrie che desiderano commercializzare un farmaco in Europa si rivolgano all'EMA, che ha sede a Londra, dove il loro prodotto viene sottoposto ad un procedimento che viene poi recepito dai 27 Stati membri dell'Unione.

La procedura di mutuo riconoscimento, o «decentrata», ha luogo su impulso di uno dei Paesi membri, per cui quando un farmaco viene autorizzato in uno dei Paesi dell'Unione, l'autorizzazione all'immissione in commercio diventa automatica in tutti gli altri Stati in cui l'azienda presenta richiesta di commercializzazione per mutuo riconoscimento.

La procedura nazionale invece ha valore solo locale e, se non viene chiesto il mutuo riconoscimento, il farmaco in questione può essere venduto solo all'interno della nazione in cui la procedura è stata attivata. Nel caso venga attivata la procedura di mutuo riconoscimento, invece, la vendita del farmaco viene automaticamente estesa.

Nella fattispecie per la specialità Mifegyne è stata messa in atto una procedura di mutuo riconoscimento iniziata dalla Francia; una volta ottenuta l'autorizzazione in Francia, gli altri Stati membri non hanno potuto che recepire la decisione, assegnare una classe di dispensazione al farmaco e prevedere, in base a motivi di sicurezza, eventuali altre cautele e restrizioni. Nel caso specifico di un farmaco che abbia proprietà abortive, tale specialità può essere immessa solo in quelle nazioni che abbiano una legge che regoli le modalità dell'interruzione di gravidanza per valutarne eventualmente in tale ambito la compatibilità con la norma stessa. Questa è, in sintesi, la procedura.

Lo svolgimento dell'*iter* autorizzativo da parte dell'AIFA avviene invece con le seguenti modalità. Una volta pervenuta la richiesta ufficiale di autorizzazione all'immissione in commercio di un determinato farmaco, si hanno circa 14 giorni di tempo durante i quali gli uffici competenti processano il *dossier* e lo sottopongono alla Commissione tecnico-scientifica, la ex CUF (Commissione unica per il farmaco), per una valutazione e ra-

tifica della congruità del *dossier*. La Commissione, una volta verificato che il suddetto *dossier* sia completo di tutta la documentazione necessaria, che ha consentito l'autorizzazione della commercializzazione del farmaco nel Paese che ha iniziato il procedimento, è chiamata a valutare sotto il profilo della sicurezza del farmaco gli eventuali nuovi elementi che potrebbero essere intervenuti nel periodo di tempo trascorso tra la prima autorizzazione e il momento in cui viene richiesta l'estensione del procedimento ad un nuovo Paese. Una volta espletata la propria istruttoria, la Commissione tecnico-scientifica emette un parere, assegna una classe di dispensazione, allega al *dossier* una serie di raccomandazioni (che rientrano ovviamente nell'ambito farmacologico e non in quello relativo alle modalità d'uso che sono invece prerogativa del medico) e sottopone il tutto alla Commissione prezzi e rimborso che convoca l'azienda produttrice del farmaco, stabilisce le modalità per la commercializzazione, annuncia la decisione presa dall'Agenzia e inizia una negoziazione nel merito. L'azienda in questione, naturalmente, ha facoltà di accettare o meno le condizioni poste. Nel caso non le accetti possono verificarsi due ipotesi: se si tratta di un farmaco diverso da quello al nostro esame vi è l'obbligo di metterlo comunque in commercio se pur in fascia C, cioè tra i medicinali per cui non è previsto rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale, rendendolo disponibile a tutti i cittadini europei, e quindi anche agli italiani; nel caso invece di un farmaco come quello in discussione si è vincolati a commercializzarlo in un percorso ospedaliero, eventualmente in classe C OSP, che rende impossibile commercializzare tale specialità in farmacia, riservandola agli ospedali, a prezzo libero e senza ulteriori restrizioni.

Una volta che la Commissione prezzi e rimborso si è espressa sul farmaco, qualora l'azienda produttrice dello stesso accetti i termini negoziali proposti (e nel nostro caso, dopo lunga meditazione, l'azienda ha deciso di accettarli), la pratica giunge all'esame del Consiglio d'amministrazione dell'AIFA per un'ultima complessiva valutazione. Il Consiglio può rivedere tutta la procedura e valutare se vi siano ulteriori motivi di sicurezza da considerare, dopo di che assegna una classe di dispensazione. Questo è l'*iter* abituale.

Nel caso al nostro esame tra la prima determinazione della Commissione tecnico-scientifica, risalente a febbraio 2008, e la decisione finale, datata giugno 2009, sono trascorsi più dei 90 giorni di rito perché ci sono stati sottoposti alcuni documenti che, a mia opinione – e tale valutazione costituisce una prerogativa del direttore generale – meritavano di essere rivalutati dalla Commissione tecnico-scientifica.

Un'ulteriore ragione della dilatazione dei tempi è da ascrivere alla valutazione estremamente negativa con cui l'azienda produttrice del farmaco ha accolto i termini negoziali posti dalla Commissione prezzi e rimborso. Tuttavia, dal momento che non è stato concesso un aggiornamento dell'offerta, l'azienda ha deciso poi di accettarla nei termini proposti.

Questa è la motivazione per cui l'*iter* autorizzativo è durato circa 700 giorni anziché gli usuali 90. A mio avviso si è trattato di un *iter* procedu-

ralmente ineccepibile perché questo genere di protocolli vanno inseriti in quello che viene definito il «*clock stop*» e in questo caso sussistevano i motivi tecnici per procedere in tal senso.

Gli aspetti di dettaglio al riguardo sono infiniti e francamente non saprei che cosa desti maggiormente il vostro interesse, per cui rinvio alla documentazione concernente le sperimentazioni cliniche in Italia e ai verbali delle deliberazioni del Consiglio d'amministrazione, che provvedo a consegnare agli atti della Commissione, restando ovviamente a vostra disposizione per gli eventuali quesiti e richieste di chiarimento che verranno formulati nel corso del dibattito.

PRESIDENTE. Ringrazio il professor Rasi per la sua esposizione e lascio la parola ai colleghi per eventuali domande.

GRAMAZIO (*PdL*). Direttore Rasi, lei in questi giorni è stato al centro di particolare attenzione da parte della stampa e delle televisioni ed abbiamo potuto finalmente seguire l'azione del Consiglio d'amministrazione.

Ciò detto, nel merito vorrei avere dei chiarimenti per quanto riguarda l'utilizzo del secondo farmaco, ovvero della prostaglandina, considerato che sulla sua efficacia non si dispone di precise indicazioni.

ASTORE (*IdV*). Signor Direttore, non intendo assolutamente polemizzare con lei, visto che non la conosco personalmente, ma solo attraverso articoli di stampa, dai quali ho però avuto l'impressione che in questa fase l'AIFA si fosse in qualche modo fatta strumento del Governo. Le dirò di seguito le ragioni della mia affermazione sulle quali gradirei conoscere la sua opinione.

GRAMAZIO (*PdL*). C'è chi sostiene il contrario!

ASTORE (*IdV*). Spesso in Italia ci illudiamo che organismi tecnico-scientifici come l'AIFA siano liberi, mentre non è infrequente che vengano coartati da parte del potere politico.

Nel merito, abbiamo innanzitutto assistito ad un ritardo di circa due anni nell'espletamento della procedura di autorizzazione di immissione in commercio del farmaco, e un ritardo di tale entità a livello europeo non si era mai riscontrato. Lei stesso, del resto, ha accennato alla dilatazione dei tempi, rispetto alla quale si possono mettere sul tappeto tutte le giustificazioni del mondo, resta il fatto che i tempi che hanno caratterizzato questa procedura sono stati estremamente lunghi.

In secondo luogo vi è la questione della lettera inviata al presidente ed al direttore generale dell'AIFA dal Presidente della Commissione per il quale ho grande stima, ma la cui iniziativa a mio avviso non aveva rilevanza esterna, perché la Commissione non ha rapporti con l'Agenzia, laddove nella delibera del Consiglio d'amministrazione dell'AIFA, a proposito della decisione di riconvocazione del Consiglio si dice che essa è stata

presa anche in considerazione delle richieste formulate dal Presidente della Commissione igiene e sanità del Senato, il che farebbe pensare quasi ad una posizione acquiescente dell'Agenzia rispetto al dibattito culturale che su questa pillola si è aperto in Italia.

Non ci si può del resto nascondere che tale dibattito sia ormai diventato il terreno su cui si misurano posizioni culturali, politiche e religiose diverse, a fronte del quale desta a maggior ragione preoccupazione il fatto che i ritardi legati alla procedura siano stati strumentalizzati a fini politici, senza alcuna attenzione per l'interesse primario costituito invece dalla tutela della salute della donna.

Vorrei inoltre conoscere l'opinione del professor Rasi in ordine all'indagine conoscitiva promossa dalla Commissione, un'indagine che a mio avviso non deve in alcun modo entrare nel merito delle decisioni prese dall'AIFA, e che è bene venga svolta nell'interesse generale e non in quello particolare di qualche posizione politica.

Concludo manifestando il mio auspicio a che l'Agenzia non si renda nella maniera più assoluta strumento di una nuova guerra culturale e religiosa in questo Paese, perché di tutto abbiamo bisogno tranne che di questo!

BIANCONI (*PdL*). Signor Presidente, prima di porre alcune domande al direttore Rasi, mi permetto di segnalare l'opportunità di disporre di copia del verbale della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA.

PRESIDENTE. Senatrice Bianconi, il direttore ha portato con sé una copiosa documentazione che gli Uffici stanno provvedendo a fotocopiare per essere poi messa a disposizione dei commissari.

BIANCONI (*PdL*). Colgo allora l'occasione di ringraziare il professor Rasi per la documentazione che ci consentirà di ricostruire il quadro completo in ordine al percorso tecnico-scientifico seguito dall'AIFA nell'ambito delle sue valutazioni.

Passando alle domande, vorrei sapere se l'Agenzia ha tenuto conto e monitorato tutte le evidenze scientifiche emerse dalle sperimentazioni condotte in tutto il mondo sull'utilizzo della RU486 anche in riferimento agli eventi avversi, quali i casi di decesso che possono per l'appunto essere collegati alla assunzione del suddetto farmaco. Sicuramente la documentazione che ci verrà consegnata ci consentirà degli approfondimenti, ma nel frattempo vorrei avere delle risposte dal professor Rasi.

Una delle domande che mi accingo a porle potrebbe sembrare banale, ma in realtà serve ad evitare l'insorgere di equivoci ed a conoscere la sua opinione visto che lei sarà chiamato a scrivere, sulla base di quanto deliberato, le linee guida relative all'utilizzo del farmaco che verranno poi pubblicate nella *Gazzetta Ufficiale*.

Nel merito mi interessa sapere quando a vostro avviso avviene l'interruzione della gravidanza: all'atto della somministrazione del farmaco o all'avvenuto svuotamento dell'utero e quindi all'espulsione del feto? Ri-

badisco che la domanda non è banale perché mira a comprendere in che misura a vostro avviso debba essere garantito il ricovero ospedaliero. Nell'ipotesi del ricovero ospedaliero, infatti, spetterà poi al Ministero della salute indicare le linee guida in materia di posti-letto, di DRG non chirurgici, ivi compresa quella, ad esempio, della donna che decide sotto la propria responsabilità di assumere al di fuori dell'ospedale la seconda somministrazione della pillola abortiva. Occorre infatti considerare la situazione ovviamente differente se parliamo di un ricovero in *day hospital*. Ne consegue che le vostre indicazioni dovranno essere molto più precise e cogenti rispetto a quello che a vostro avviso rappresenta il miglior utilizzo della pillola.

È del resto a tutti noto che la legge n. 194 del 1978 stabilisce che l'aborto chirurgico eseguito al di fuori della struttura ospedaliera è illegale e che, in quanto tale, va punito e quindi abbiamo la necessità di sapere esattamente la posizione dell'AIFA, non tanto sul piano del rispetto della legge citata, quanto in ordine alla ospedalizzazione perché da ciò discenderanno le nostre indicazioni.

Ho letto che l'aborto chimico avviene attraverso l'utilizzo di due farmaci: l'RU486 e il misoprostolo; non essendo però quest'ultimo registrato come farmaco abortivo nel nostro prontuario e non essendovi indicazioni in tal senso neanche da parte della azienda produttrice, mi risulta che abbiate inserito un altro farmaco (il gemeproston) che però è più costoso e anche meno sicuro. Al di là dei costi, in questo momento mi interesserebbe avere qualche rassicurazione in ordine alla sicurezza del farmaco.

Vorrei poi sapere se sia al corrente di evidenze scientifiche che dimostrino che l'assunzione della pillola RU486 possa portare all'infertilità nel caso di donne affette da endometriosi non ancora diagnosticata.

PORETTI (PD). Anzitutto, mi preme rivolgere delle scuse a titolo personale, ma anche come parlamentare e segretario di questa Commissione, al direttore generale, professor Rasi, e, per suo tramite, all'Agenzia italiana del farmaco, per il comportamento assunto da questo organo del Senato ed in particolar modo dal suo Presidente, il quale anche a nome della Commissione ha inviato una lettera con cui si tentava di intralciare il lavoro dell'Agenzia per il farmaco. Personalmente sono invece dell'avviso che ciascuno debba fare la propria parte nel rispetto delle diverse competenze, al di là quindi del fatto di condividere o meno il lavoro svolto dall'Agenzia o dal suo direttore generale. Ne consegue che alla Commissione spetti il compito, attraverso l'indagine conoscitiva deliberata, di acquisire informazioni e conoscenze sull'argomento al nostro esame anche rispetto al lavoro già compiuto dall'Agenzia italiana del farmaco.

Fatta questa doverosa premessa, nel merito credo anch'io sia utile che il professor Rasi ci spieghi come mai la procedura sia tuttora in corso nonostante la delibera dell'AIFA risalga a luglio e vi sia la conferma del mandato alla pubblicazione. Si ha quindi l'impressione di discutere un po' del «nulla» visto che nulla è ancora dato sapere in ordine al protocollo

che l'Agenzia è chiamata a definire per l'autorizzazione all'immissione in commercio di questo farmaco. Risulta comunque di tutta evidenza il ritardo inspiegabile cui ci troviamo di fronte e del quale chiedo spiegazione; occorre infatti considerare che rispetto ai consueti 90 giorni mediamente richiesti dall'*iter* autorizzativo di un farmaco, per la pillola abortiva ce ne sono voluti circa 700. Ritengo che questo sia un elemento molto importante che rivela forse qualche problematica ulteriore rispetto a quelle che lei, professor Rasi, ha prima segnalato. Le chiedo quindi se anche in altre circostanze si sia riscontrato una tale prolungamento dei tempi ed in relazione a quali farmaci; analogamente sarebbe utile capire se in passato altre Commissioni parlamentari si siano occupate di *iter* autorizzativi di farmaci quando la procedura era ancora in corso di espletamento presso l'Agenzia.

Inoltre, vorrei conoscere quali conseguenze si sarebbero determinate in caso di mancata decisione da parte dell'AIFA rispetto all'immissione in commercio del farmaco, se in tale ipotesi l'Agenzia avrebbe dovuto ad esempio risponderne all'EMA. Glielo chiedo anche in riferimento alla notizia dei 29 famosi casi di decesso legati all'utilizzo della pillola abortiva, più volte ricordati dal ministro Sacconi nell'ambito della recente audizione svolta presso questa Commissione. Vero è che successivamente abbiamo appreso dalla stampa che taluni di questi decessi riguardavano uomini che, evidentemente, non avevano assunto le pillole per abortire e almeno su questo credo che possiamo essere tutti d'accordo.

Il Ministro ha in proposito fatto riferimento ad un *dossier* della Exelgyn inviato al Dicastero sottolineando che – leggo testualmente il passaggio della sua relazione: «Le informazioni contenute nel *dossier* sono definite dalla ditta Exelgyn di sua proprietà, e ritenute di natura confidenziale: pertanto il Ministero ne ha dato comunicazione riservata al Comitato tecnico-scientifico dell'AIFA, accompagnando il materiale con una nota di commento, in data 4 maggio 2009. È tuttora aperto tra gli esperti del Ministero e i membri del CTS AIFA un confronto tecnico sui dati a disposizione».

Ebbene, le chiedo chiarimenti circa tale confronto, se esso sia ancora in corso e se questo tipo di rapporto con il Ministero configuri una situazione normale in presenza di una procedura autorizzativa ancora in corso di perfezionamento.

Quanto alla più volte citata legge n. 194 del 1978, il dibattito in corso in questi giorni verte in particolare attorno a cosa si debba intendere per garanzia del ricovero, che è poi la formula che l'AIFA ha adottato nell'ambito della delibera del 30 luglio. Alcuni, infatti, nel rispetto del vocabolario italiano, la interpretano come garanzia e non obbligo, ovvero come una possibilità da offrire alla donna, nel caso se ne ravvisi necessità e tenuto conto anche delle valutazioni del personale medico. D'altro canto, nella stessa legge, invocata da tutte le parti, si stabilisce che l'interruzione volontaria della gravidanza debba praticarsi in ospedale, ma non vi sono indicazioni circa i tempi d'inizio e di termine del ricovero.

Infine, immagino che nell'ambito della delibera che sarà pubblicata – ma suppongo che ne abbiate tenuto conto anche in quelle già emanate –

prenderete in considerazione anche i protocolli dell'Organizzazione mondiale della sanità riguardanti la pratica dell'aborto farmacologico, che per certi versi sono stati la guida e l'esempio seguito dalle Regioni che oggi lo praticano attraverso l'importazione diretta del farmaco. Così come suppongo abbiate valutato se la modalità del *day hospital* dopo l'assunzione della seconda pillola sia rispettosa della normativa prevista dalla legge n. 194 del 1978. Vorrei dei chiarimento anche a tale riguardo.

BIANCHI (PD). Indubbiamente apprezziamo molto che l'AIFA, nonostante pressioni e strumentalizzazioni, abbia comunque affermato la propria indipendenza tecnico-scientifica assumendo le determinazioni del caso; aggiungo che personalmente non avevo alcun dubbio al riguardo. D'altra parte, l'odierna audizione costituisce a nostro avviso un'occasione preziosa per verificare in che modo verrà regolato l'impiego della pillola abortiva e se il medesimo sarà conforme alla legge n. 194 del 1978, che tutti riconosciamo e apprezziamo. Credo infatti che la Commissione abbia soprattutto a cuore che le donne siano assistite con i migliori strumenti e nel miglior modo possibile.

Indubbiamente vi è la necessità di capire quale sarà il percorso, che auspico trasparente e chiaro, per chi assumerà la pillola abortiva RU486. Quindi la mia prima domanda, che è stata avanzata anche da altri colleghi, riguarda le modalità con le quali verrà regolata l'assunzione della pillola RU486, naturalmente in relazione alla legge n. 194 del 1978.

Per quanto riguarda i percorsi di sperimentazione, volevo chiedere al direttore generale se l'AIFA sia a conoscenza di effetti collaterali o di altre problematiche riscontrati durante la sperimentazione clinica della pillola RU486. Ci risulta, peraltro, che in Italia la RU486 sia stata sperimentata con modalità differenti a seconda degli ospedali e delle Regioni e quindi vorrei sapere se nell'ambito di tali sperimentazioni abbiate individuato un percorso che sia il più positivo possibile per le donne e, allo stesso tempo, quello più rispettoso della legge n. 194 del 1978 e, ancora, se l'AIFA non ritenga che esista la necessità, in relazione alla commercializzazione di questa nuova metodica abortiva, di una eventuale modifica della suddetta legge.

RASI. Signor Presidente, la prima domanda posta dal senatore Gramazio, che ricomprende anche uno dei quesiti della senatrice Bianconi, era relativa al quadro normativo di riferimento che regola l'accesso ai farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate. In particolare, il secondo farmaco che viene utilizzato nel caso al nostro esame è una prostaglandina e in Italia ne abbiamo a disposizione due: il gemeprost e il misoprostolo, chiamato Cytotec. Il misoprostolo o Cytotec non è indicato tra i farmaci da utilizzare per l'interruzione di gravidanza, a differenza del gemeprost. Gli studi clinici, però, dimostrano che il misoprostolo, a parte il prezzo inferiore, sembrerebbe essere più efficace.

Le leggi che regolano l'accesso ai farmaci per indicazioni non autorizzate sono due: la legge n. 648 del 1996 e la legge n. 94 del 1998, altresì

conosciuta come «legge Di Bella». Nel caso del misoprostolo non si può applicare la legge n. 648 del 1996 perché sarebbe necessario un *iter* autorizzativo specifico. In altre parole, dovrebbe riunirsi la Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA per valutare l'eventuale opportunità di inserire nell'elenco della legge n. 648 del 1996 anche il misoprostolo. Per ora non si ravvisano motivi per farlo, poiché esiste un altro farmaco, che è appunto il gemeprost, indicato per i casi al nostro esame. La raccomandazione dell'Autorità europea per i medicinali (EMEA), tuttavia, è quella di usare il misoprostolo, così come indicato nell'RCP (riassunto delle caratteristiche del prodotto) dell'EMEA al quale dobbiamo rigorosamente attenerci e che, torno a ribadire, raccomanda il misoprostolo. Riassumendo, pur non essendo impossibile utilizzare anche l'altro medicinale, il misoprostolo risulta essere migliore e dunque nel foglietto illustrativo sarà recepito pedissequamente quello che l'Europa, tramite l'EMEA, ci indica.

La disponibilità di questo farmaco costituisce un ulteriore paletto perché esso può essere utilizzato, in base alla legge Di Bella, sotto la responsabilità del medico che chiede il consenso informato alla donna, le spiega perché sta usando quel farmaco che è fuori dall'indicazione attualmente autorizzata e, infine, lo prescrive.

Un ulteriore *addendum* legislativo è stato previsto nella legge finanziaria 2007. Tale norma stabilisce che per l'utilizzo di un farmaco di cui non è autorizzato il commercio non basta la mera sperimentazione clinica di uso consolidato, bensì è necessaria una sperimentazione di Fase II. Il misoprostolo è un farmaco in commercio da circa vent'anni e su di esso esistono studi clinici ben oltre la Fase due, tanto è vero che sono già stati ricompresi nella valutazione dell'EMEA e quindi, per il suo utilizzo, si può ricorrere alla norma prevista dalla cosiddetta legge Di Bella, ovvero la n. 94 del 1998.

Il senatore Astore mi ha chiesto conto degli oltre due anni trascorsi per l'espletamento della procedura. Al riguardo desidero in primo luogo precisare di aver assunto la responsabilità dell'AIFA dal luglio 2008, a procedura quindi già iniziata, e di aver cominciato ad occuparmi della questione dal mese di settembre, anche perché prima non mi sarebbe stato possibile. C'è stato un ritardo di 150 giorni per motivi assolutamente tecnici, dovuto al fatto che l'azienda produttrice ha impiegato 90 giorni per recepire la rinegoziazione del farmaco, e quello è stato un *clock stop* imposto dall'esterno; sono stati altresì necessari ulteriori 60 giorni per addvenire alla nomina del nuovo Consiglio d'amministrazione dopo un periodo di *vacatio*. Il Consiglio si è pertanto riunito alla data del 30 luglio scorso, ed in tale ambito si è occupato non solo del farmaco alla nostra attenzione, ma anche di altri farmaci che attendevano ormai da troppo tempo una definizione.

Quanto agli ulteriori passaggi in cui si è articolata la procedura, posso dire che sono stati a mio avviso coerenti e congruenti oltre che ben documentabili ed hanno previsto anche lo svolgimento di riunioni *ad hoc* del Comitato tecnico-scientifico. Aggiungo che purtroppo le lentezze che hanno caratterizzato il percorso autorizzativo di questo farmaco

in AIFA hanno riguardato anche altri farmaci; tuttavia, e ringrazio della fiducia accordatami che ci ha consentito di effettuare una integrazione del nostro organico, ritengo che questo genere di problema potrà essere a breve superato.

Per quanto riguarda la scelta di riconvocare nuovamente il Consiglio d'amministrazione cui ha fatto riferimento il senatore Astore, posso provare ad interpretare la volontà del Consiglio medesimo, di cui comunque non faccio parte, pur partecipando alle riunioni. Nello specifico, segnalo che la lettera inviata dal presidente Tomassini non imponeva assolutamente di sospendere l'attività in corso di svolgimento, né è stata recepita in tal senso, dal momento che in essa si chiedeva soltanto una pausa di due o tre settimane tanto è vero che la decisione conclusiva finale è stata assunta senza attendere il compimento dell'indagine conoscitiva della Commissione; d'altro canto, bloccare l'*iter* autorizzativo sarebbe stato oggettivamente difficile proprio dal punto di vista procedurale.

Tra l'altro, essendo intervenuta una questione concernente la scheda tecnica del farmaco, si è reso necessario acquisire alcuni pareri che nel frattempo sono stati recepiti; quindi, pur nel massimo rispetto del lavoro che sta svolgendo la Commissione parlamentare, posso dire che il tempo è stato da noi utilizzato attivamente e quindi ritengo di poter escludere che l'AIFA sia stata in qualche modo penalizzata, o condizionata.

Quanto alla presente indagine conoscitiva il mio giudizio è assolutamente positivo. Intanto, devo dire che considero una gratificazione personale essere qui oggi innanzi a interlocutori di livello così alto e di questo, vi ringrazio.

Quanto alle competenze dell'AIFA, mi preme sottolineare che l'Agenzia ha un perimetro di azione ben preciso e assai limitato, azione che si esplica nella definizione del regime di dispensazione e dei limiti di somministrazione dei farmaci in base a criteri che tengono unicamente conto dei benefici e dei rischi. L'Agenzia svolge, inoltre, una funzione definita di *health technology assessment*, che di fatto è in capo alla Commissione prezzi e rimborso e che consiste nell'attribuzione di un valore e, quindi, di un prezzo al farmaco.

La definizione delle concrete modalità di somministrazione dei farmaci costituisce invece un atto medico che quindi rientra nelle competenze del Governo e delle Regioni ma non nelle prerogative dell'AIFA. Credo con questa sottolineatura di aver risposto a molte delle domande che mi sono state poste.

La senatrice Bianconi ha segnalato l'importante questione dell'incidenza degli eventi avversi. In proposito più volte ho avuto modo di sottolineare che l'aborto chimico è a tutti gli effetti un aborto ed anche che non può essere certamente una pratica medica a cambiarne l'accezione.

Il fatto poi che sia un farmaco ad indurre l'aborto implica una serie di eventi avversi probabilmente superiore a quelli collegabili alla pratica cosiddetta chirurgica. Questo elemento è stato per altro oggetto di un approfondito dibattito anche in sede di Consiglio d'amministrazione, ed in tal ambito è emerso come questa pratica – lo dico a titolo personale e

non come direttore generale dell'AIFA – nei fatti risulti piuttosto complessa e implichi un allungamento dei tempi di espletamento, il che a mio avviso non costituisce un fattore positivo.

Gli eventi avversi per quanto riguarda le prostaglandine sono riconducibili sostanzialmente al sanguinamento e a dolori piuttosto importanti che si presentano soprattutto se si utilizzano nelle fasi più avanzate della gestazione. La prostaglandina, inoltre, può provocare mal di testa, nausea, vomito e una serie di altri effetti collaterali sgradevoli dovuti all'azione farmacologica.

Vi è poi la questione del periodo di somministrazione dal momento che si è riscontrato che vi è una progressione geometrica e non lineare di tutti gli effetti dalla settimana settimana in poi e questa è la ragione per cui è stato posto un limite temporale sul quale si è molto dibattuto. Questa costituisce comunque una delle istanze di sicurezza sulle quali non siamo disponibili a derogare.

Quanto ai casi di decesso, essi sono documentati ed esistono due tipi di accesso a questo genere di informazione: i dati forniti dalla azienda produttrice e la segnalazione della rete di farmacovigilanza ai vari livelli (nazionale, europeo e mondiale). Naturalmente quanto più tale rete fa capo a strutture credibili e strutturate, tanto più queste segnalazioni risultano definibili, circostanziabili e attribuibili con maggiore o minore precisione ad una causa. Infatti, il *post hoc, ergo propter hoc* è un requisito non sufficiente per stabilire il nesso causale tra l'assunzione di un farmaco e l'evento successivo.

I casi di morte documentati e documentabili – lo ha già segnalato il Ministro ed al riguardo ci è stata anche fornita una documentazione dal Ministero – sono 29, di cui 12 riconducibili all'uso *off label* dei farmaci. Occorre infatti considerare che molti farmaci, nascono per un determinato utilizzo – penso ad esempio alla talidomide – ma poi l'uso clinico e gli studi successivi ne dimostrano la possibile utilità in altre circostanze. Visto il profilo farmacologico del mifepristone, si è pensato che potesse essere efficace nella cura di alcune forme di depressione e di alcuni tumori (così come interviene sulla mucosa dell'utero si sperava che potesse avere un effetto positivo anche su altri epitelii). È stato pertanto utilizzato in via sperimentale per la cura del cancro, ovviamente tali sperimentazioni per motivi etici vengono condotte nelle fasi terminali della malattia ed i decessi intervenuti sono risultati quindi collegabili alla malattia tumorale. In particolare, nel caso dei due uomini deceduti si trattava di pazienti affetti rispettivamente da depressione e meningioma. Naturalmente in questi casi si esula dai profili di sicurezza previsti per l'interruzione volontaria di gravidanza poiché il farmaco non è stato assunto per questa indicazione.

In base ai risultati cui è pervenuto un *panel* di esperti europei il cui parere è stato evidentemente avallato dalla Commissione tecnico-scientifica, gli altri 17 casi di decessi intervenuti a seguito di interruzione volontaria di gravidanza – che vengono dettagliatamente descritti nella documentazione che ho provveduto a consegnare alla Commissione – sono

maggiormente attribuibili all'utilizzo di prostaglandina, piuttosto che di mifepristone.

Nel *cluster* relativo al Nord America si evidenziano delle infezioni dovute ad un uso vaginale del farmaco che a nostro avviso dovrebbe essere evitato. In tal caso si faceva riferimento ad una categoria ben precisa di persone con condizioni socio-sanitarie e locali comuni ed affini, tant'è vero che questo genere di problematiche non si è più manifestato.

Mi è stato chiesto come venga valutato in Italia il profilo di sicurezza di un farmaco e che cosa possa portare a modificarlo. In Europa se uno Stato membro ha dei casi documentati da produrre – così è avvenuto per una sperimentazione avvenuta in Piemonte e in altre Regioni – sottoponendoli all'attenzione dell'EMEA, può riaprire la procedura di valutazione. L'ultimo aggiornamento, che risale a maggio 2009 e tiene conto di due ulteriori casi verificatisi successivamente, non ha prodotto però una modifica del profilo di sicurezza proprio perché non erano stati segnalati nuovi fatti né sul territorio europeo, né da parte della *Food and drug administration* (FDA). Le altre documentazioni in genere, tranne forse quelle prodotte in Giappone o in Australia, non sono molto affidabili, diversamente, se lo fossero, sarebbero recepite in tutto il mondo.

La senatrice Bianconi ha chiesto quando avvenga l'interruzione della gravidanza, se all'atto della somministrazione del farmaco o dell'avvenuto svuotamento dell'utero del materiale del concepimento. Non sono un esperto, ma credo che i ginecologi si stiano orientando a valutare l'evento interruttivo in relazione alla verifica dell'avvenuta espulsione del feto attraverso indagine ecografica e credo anche che questa sarà la modalità verso cui si orienteranno le Regioni e gli altri soggetti competenti.

Non sono invece al momento in grado di fornire dati scientifici sui casi di endometriosi richiesti dalla senatrice Bianconi; tuttavia, dal momento che il Presidente dell'AIFA verrà a breve audito dalla Commissione, coglieremo in tale sede l'occasione per mettervi a disposizione una adeguata documentazione.

Alla senatrice Poretti che ha chiesto se vi fosse ancora un tavolo di confronto *on going* tra Ministero e membri della CTS dell'AIFA, rispondo che quel tavolo non è più attivo e che la procedura si è chiusa lo scorso giugno quando la Commissione tecnico-scientifica ha risposto alla richiesta di informazioni avanzata dal Ministero. È stato invece istituito un protocollo di farmacovigilanza sulle condizioni di sicurezza relative alla terapia farmacologica in argomento, poiché non sappiamo ancora quali misure Governo e Regioni adotteranno in ordine alle modalità di somministrazione. Il piano di farmacovigilanza va infatti tarato in base a quanto verrà deciso e quella è una procedura tuttora aperta.

PORETTI (PD). Tutto ciò non ha quindi nulla a che fare con il *dossier* della Exelgyn?

RASI. Quanto al *dossier* è stata data risposta formale al Ministero.

PORETTI (PD). Professor Rasi, vorrei però conoscere quali conseguenze si sarebbero determinate qualora l'AIFA avesse espresso un parere negativo all'autorizzazione di immissione in commercio del farmaco: in tal caso ne avrebbe dovuto rispondere all'EMA? Per quanto riguarda poi il rispetto della legge n. 194 del 1978 e la questione della garanzia del ricovero, mi interesserebbe avere una sua valutazione in ordine alla possibilità che l'AIFA tenga conto dei protocolli dell'Organizzazione mondiale della sanità riguardanti l'aborto farmacologico.

RASI. Trattandosi di una procedura di mutuo riconoscimento, ove non si fosse pervenuti all'assunzione di una determina da parte dell'AIFA, l'Italia sarebbe stata soggetta ad una procedura comunitaria d'infrazione su richiesta dell'azienda produttrice che avrebbe potuto anche richiedere – anche se non sono certo che ciò sia possibile dal momento che in Italia vige un norma che regola questa materia – che la pillola venisse dispensata a prezzo libero in ospedale: per quanto ci consta, infatti, possiamo solo imporre che non venga commercializzata in farmacia.

In particolare, è bene precisare che l'AIFA non ha provveduto ad introdurre il farmaco in Italia, poiché in virtù della già citata procedura di mutuo riconoscimento esso era già nei fatti presente nel nostro Paese fin dal 2005 in regime di libera importazione, ma è intervenuta allo scopo di regolamentarne l'utilizzo. Riguardo al rispetto della legge, ritengo non sia compito dell'Agenzia verificare la compatibilità delle modalità di somministrazione del farmaco con i principi posti dalla legge n. 194 del 1978. Ciò detto, dal momento che ci stiamo riferendo ad un metodo abortivo come qualsiasi altro, in teoria dovrebbe poter essere compatibile con la norma, ma a dirlo con certezza sono e saranno le modalità di applicazione sulle quali ribadisco che l'AIFA non è competente a esprimere giudizi.

La delibera del 30 luglio cui si riferisce, senatrice Bianchi, è precedente alla delibera n. 17 dello scorso 19 ottobre. Quest'ultima dà mandato al Direttore generale dell'AIFA per gli adempimenti successivi relativi all'immissione in commercio del Mifegyne, ivi compresa la specifica nei requisiti di etichettatura aggiuntivi e nelle informazioni aggiuntive per l'uso in Italia (Blue box), dei vincoli del percorso di utilizzo che vengono per l'appunto indicati nella delibera n. 14 del 30 luglio 2009. Comunque sia, è chiaro che il mandato dato al direttore è quello di recepire la pratica tal quale, il mio ruolo è quindi quello di mero notaio che si limita ad eseguire, visto che non mi è dato di aggiungere una virgola di mia iniziativa.

COSENTINO (PD). Professor Rasi, anzitutto la ringrazio per le considerazioni da lei svolte. Confesso con molta franchezza che non vorrei essere nei suoi panni, e questo perché, nonostante faccia politica da molti anni, non mi era mai capitato di assistere ad un così sgradevole tentativo di ingerenza nelle funzioni di un'Agenzia che per legge ha la sua autonomia tecnico-scientifica, e di un direttore generale che deve assolvere ai suoi compiti nei termini fissati dalla normativa. Colgo quindi l'occasione per manifestarle tutta la mia solidarietà e per porgerle i miei auguri affini-

ché lei possa continuare ad assolvere – come credo farà – al suo compito senza tenere conto delle incredibili pressioni che si stanno determinando.

È infatti una pressione singolare quella esercitata dal Presidente di una Commissione parlamentare che scrive all'AIFA chiedendo di sospendere le proprie decisioni onde poter tenere conto delle valutazioni conclusive di un'indagine conoscitiva in corso. Apprezzo quindi la cortesia istituzionale dell'AIFA, così come apprezzo che l'Agenzia abbia comunque deciso di procedere nel proprio lavoro secondo i propri obblighi.

Le informazioni che il professor Rasi ci ha fornito oggi ci confortano su quanto finora compiuto e diradano molte ombre; ci riserviamo però di valutare, a conclusione della procedura, se questa coerenza vi sia stata.

Personalmente, trovo singolare che si sia scelto di convocare oggi il direttore generale, cioè la persona delegata dal Consiglio di amministrazione, e non il presidente dell'organo delegante. Mi viene in mente una frase del collega, il senatore Andreotti, secondo il quale a pensare male si commette peccato, ma spesso ci si azzecca. Ritengo che anche tale scelta costituisca una forma indiretta di pressione rispetto a delle decisioni ancora da prendere. Tuttavia è nella responsabilità della maggioranza aver posto la questione in questo modo e penso sia un povero Paese quello che non sa rispettare l'autonomia scientifica e tecnica dei propri organi. Ad ogni modo, questo è un problema che l'Italia, se vi riuscirà, sarà chiamata ad affrontare in futuro.

A lei, professor Rasi, chiedo soltanto se ritiene che l'AIFA sia stata – come penso – e sarà – ne sono convinto – impermeabile a queste illecite pressioni. Come certamente ricorderete, di fronte a pressioni illegittime ne «I Promessi sposi», due dei protagonisti della vicenda, Padre Cristoforo e Don Abbondio, reagirono in modo diverso. Quella che Manzoni ci racconta è una storia terribile dal momento che Padre Cristoforo fece una brutta fine e Don Abbondio continuò a lungo la sua vita di parroco. Auspico dunque che il lavoro dell'Agenzia – libero da condizionamenti – si concluda e che i risultati cui perverrà possano essere pubblicati sulla *Gazzetta Ufficiale* e quindi giunga a conclusione una vicenda rispetto alla quale il Governo, sapendo di non poter determinare e influenzare decisioni tecniche che competono solo all'AIFA, ha scelto la strada di suggerire, attraverso il Capogruppo del partito di maggioranza, che fosse questa Commissione a fare il lavoro sporco.

PRESIDENTE. Mi permetto di ricordare al senatore Cosentino, che probabilmente era assente, che il calendario di queste prime audizioni è stato stabilito all'unanimità dall'Ufficio di Presidenza integrato e confermato dal voto Commissione, dopo aver constatato la disponibilità dei singoli auditi. Il primo ad essere interpellato è stato proprio il presidente dell'AIFA, professor Pecorelli, che però ci ha informato di essere impossibilitato ad intervenire nella seduta odierna, perché all'estero per un impegno internazionale. Abbiamo quindi deciso di audire il professor Rasi visto che si era dichiarato disponibile a partecipare ai lavori odierni, mentre domani

avrà luogo l'audizione del Ministro. Ci riserviamo quindi di ascoltare il presidente Pecorelli alla ripresa dei lavori.

DE LILLO (*PdL*). Signor Presidente, il mio intervento sarà meno teorico di quello del collega Cosentino, ma forse più diretto. Per quanto riguarda la questione della farmacovigilanza il professor Rasi ha dichiarato che l'aborto farmacologico ha un indice di mortalità superiore a quello chirurgico, un dato che cercherò di seguito di quantificare. La letteratura scientifica americana più avanzata, nello specifico il *New England Journal of Medicine* del 2005, segnala che negli Stati Uniti (cioè in una nazione certamente all'avanguardia dal punto di vista medico che per prima ha sperimentato la RU486 e che forse dispone di una sanità più efficace della nostra) il grado di mortalità per interruzione di gravidanza praticata sotto le otto settimane, è di dieci volte superiore nell'aborto chimico rispetto a quello chirurgico.

Mi interesserebbe un commento del professor Rasi su questo dato scientifico e come ritiene esso debba essere comunicato; abbiamo svolto tante campagne per l'informazione corretta e per il consenso informato, a maggior ragione oggi è importante che un dato di tale rilievo venga divulgato.

BASSOLI (*PD*). Signor Presidente, mi interesserebbe sapere se il professor Guido Rasi confermi il fatto che l'AIFA non è responsabile della definizione delle modalità cliniche di somministrazione della RU486. Tengo in proposito a sottolineare che in questa sede lo scorso 1° ottobre il ministro Sacconi nell'ambito della sua relazione ha affermato che: «In conclusione, le considerazioni su esposte inducono non solo a sollecitare una coerente disciplina tecnica dell'AIFA circa l'impiego della RU486 e lo svolgimento dell'intero procedimento farmacologico dell'interruzione volontaria di gravidanza, in regime di ricovero ordinario e così teoricamente coerente con la legge n. 194 del 1978, ma anche ad ipotizzare modalità di monitoraggio che consentano di verificare il grado di effettività del rispetto della legge stessa. Qualora questa effettività non si realizzasse, si porrebbe la necessità di idonei interventi finalizzati al concreto rispetto di una legge internazionalmente apprezzata e che nessuna parte politica pare voler modificare. Le istituzioni non potrebbero assistere passive ad un'eventuale, diffusa, violazione o elusione del contenuto sostanziale di una legge dello Stato».

Ciò detto, se non è l'AIFA bensì il Ministero ad essere chiamato a definire queste procedure, perché allora il Ministro conclude in questo modo la sua relazione?

PRESIDENTE. Forse sarebbe bene rivolgere questa domanda al Ministro, visto che interverrà domani in questa sede.

BASSOLI (*PD*). Preferisco chiedere prima un chiarimento all'AIFA, domani mi rivolgerò al Ministro per la parte che lo riguarda.

GRAMAZIO (*PdL*). E' stata lei stessa a dire che era una domanda da porre al Ministro.

BASSOLI (*PD*). No, caro senatore Gramazio, intendo porre la questione prima all'AIFA. Voglio sapere se l'Agenzia non abbia effettivamente le competenze per definire il percorso clinico di utilizzo della RU486 e se l'AIFA me lo confermerà, domani mattina alle 8,30 sarò di nuovo in Commissione per chiedere al Ministro chiarimenti in ordine a quel passaggio della sua relazione.

BOSONE (*PD*). Signor Presidente, mi richiamo a quanto dichiarato dal senatore De Lillo a proposito della sperimentazione. Nell'ambito del lungo *iter* autorizzativo che ha impegnato l'AIFA, immagino che abbiate preso in considerazione anche le sperimentazioni svolte in diverse Regioni italiane che da quanto mi consta sono state anche molto diverse tra loro, tant'è che alcune Regioni hanno deciso di interromperle e altre di procedere pervenendo anche ad esiti differenti. Mi interesserebbe pertanto sapere in che modo il vostro processo decisionale abbia tenuto conto di queste sperimentazioni e soprattutto quali elementi ne abbiate importato nella vostra deliberazione, immagino contenuti nella delibera n. 14 del 30 luglio scorso. Occorre infatti considerare che uno dei punti nodali e forse anche più critici della questione, riguarda i famosi tre giorni di ospedalizzazione, introdotti per rispondere alla legge n. 194 del 1978. Nel merito, vorrei quindi capire il criterio sotteso alla scelta di prevedere i suddetti tre giorni di ricovero e se questi siano da intendere come consecutivi, oppure nell'ambito della organizzazione delle singole Regioni si renderà possibile procedere, ad esempio, attraverso tre successivi *day hospital*. Torno a ribadire che questo costituisce il punto nodale attorno al quale si svilupperà poi l'organizzazione sanitaria rispetto a questa metodologia di interruzione di gravidanza.

PRESIDENTE. Signor Direttore, vorrei aggiungere anch'io due domande. La prima si riallaccia a quanto hanno chiesto la senatrice Bassoli e il senatore Bosone. Da quanto sottolineato dal professor Rasi, mi sembra di aver capito che l'AIFA abbia un preciso perimetro d'azione entro il quale muoversi; ciò detto, occorre però ricordare che in quei casi in cui i prodotti farmaceutici vengono immessi in commercio con un particolare regime legislativo, è riconosciuto l'intervento sia del Governo che di altri organi competenti, così come peraltro esplicitamente confermato nelle raccomandazioni dell'EMEA. Alla luce di quanto osservato, sarebbe utile se lei, professor Rasi, potesse farci pervenire una qualche documentazione che faccia riferimento a quei particolari casi verificatisi nei vari Paesi.

In secondo luogo, vorrei che mi chiarisse una sua risposta. Lei, professor Rasi, ha affermato che il gemeprost è un farmaco meno efficace rispetto al misoprostolo che però ha una controindicazione specifica e pertanto per poter essere utilizzato necessita dell'avviso della pratica prevista dalla legge n. 648 del 1996 che lei ritiene particolarmente complessa. Tut-

tavia, l'utilizzo del misoprostolo è raccomandato dall'EMA che lo consiglia come farmaco da associare alla RU486 e che potrebbe essere utilizzato in base alla cosiddetta legge Di Bella (n. 94 del 1998). Quest'ultima, prevede con molta chiarezza (articoli 1 e 2) che le sperimentazioni debbano avvenire sotto il controllo dell'Istituto superiore di sanità. In particolare, l'articolo 3 della stessa legge dà facoltà al medico, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente, di impiegare un medicinale per un'indicazione o via di somministrazione diversa da quella autorizzata, qualora egli ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quell'indicazione terapeutica. Inoltre, al comma 4 dello stesso articolo si stabilisce che in nessun caso il ricorso, anche improprio, del medico a tale facoltà può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione di medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale al di fuori delle ipotesi disciplinate *ex lege*. Ci stiamo quindi riferendo alla scelta di un medico effettuata sotto la propria diretta responsabilità e qualora non esistano altri farmaci di provata efficacia ed in questo caso, come sottolineato dal professor Rasi, esiste il gemeprost. Mi pare pertanto chiaro che si faccia riferimento ad una fattispecie molto particolare, poco applicabile sul piano generale.

RASI. Desidero in primo luogo ringraziare il senatore Cosentino per gli apprezzamenti.

Ribadisco che il presidente Pecorelli non è potuto intervenire nell'ambito della seduta odierna per impegni concomitanti che, peraltro, prevedevano anche la mia partecipazione. Nello specifico mi riferisco ad un incontro con i vertici della Food and Drug Administration (FDA) per un problema di ispezioni ed, avendo il presidente Pecorelli fatto parte di quell'organo tecnico, era senz'altro un rappresentante più efficace del sottoscritto.

Quanto alle altre questioni poste dal senatore Cosentino credo di avere già risposto.

COSENTINO (PD). Vedremo se ci risponderà quando la delibera conclusiva dell'*iter* autorizzativo sarà pubblicata sulla *Gazzetta Ufficiale*.

RASI. Come già ricordato, quello che verrà pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* è un atto di tipo notarile, al quale il direttore generale non è tenuto ad aggiungere una virgola.

Senza alcuna riserva posso assicurare di non aver ricevuto alcuna forma di pressione in tal senso, se non di tipo emotivo e psicologico. Mi spiace talvolta parlare da burocrate e da esecutore, ma vorrei fare presente che sono anch'io partecipe di un dibattito etico di grande rilievo. Le pressioni sono state e sono dunque di natura emotiva ed etica, però non ritengo di poter affermare che l'AIFA abbia ricevuto condizionamenti, tant'è vero che non ha fermato di un giorno la propria macchina e quanto sto dicendo è documentato.

Senatore De Lillo, è vero che secondo i dati del 2005 la mortalità *overall* è in un rapporto farmaco-chirurgia quasi di 10 a 1. Naturalmente queste valutazioni sono state effettuate prima dall'EMEA e poi riviste dall'Agenzia a maggio 2009; segnalo in proposito che in base a tali valutazioni se si aggiungono i denominatori alla fine del procedimento, si riscontreranno dati di mortalità sostanzialmente identici tra le due metodiche e se si paragona la metodologia usata con quella proposta, si osserverà che tali dati sono addirittura leggermente inferiori; se si opera una valutazione *tout court*, e si tiene conto delle persone che hanno fatto ricorso alla pratica farmacologica (oltre un milione), i dati relativi alla mortalità si muovono in senso sfavorevole all'utilizzo della pillola abortiva.

Sul piano personale aggiungo che se si considerano sia il fatto che il grado di mortalità per interruzione di gravidanza praticata sopra le otto settimane, è di dieci volte superiore nell'aborto chimico rispetto a quello chirurgico, sia la questione certamente non banale posta da ultimo dal presidente Tomassini e già segnalata dai senatori Bianconi e Gramazio, l'utilizzo secondo la dispensazione proposta dall'AIFA non potrà riguardare più del 2 o 3 per cento delle donne e andrà principalmente ad applicarsi in presenza di eventuali controindicazioni all'intervento chirurgico. Nello specifico mi riferisco a casi di collo dell'utero ristretto, a malformazioni uterine, a stenosi – che si riscontrano soprattutto nelle fasi precoci della gravidanza e che in caso di aborto chirurgico potrebbero provocare lacerazioni o perforazioni – e ovviamente alle forme di intolleranza all'anestesia. Questi casi costituiscono il vero marginale nucleo della collocazione di questa pratica.

Quanto detto si riallaccia alla questione sollevata dal presidente Tomassini il quale giustamente si è richiamato alla cosiddetta legge Di Bella e alla sua applicabilità solo nell'ipotesi non si possa fare ricorso ad altro farmaco.

SACCOMANNO (*PdL*). Perdoni l'interruzione, professor Rasi, ma ci chiedevamo perché lei abbia fatto riferimento solo a quelle tre controindicazioni.

RASI. Ritengo che quelle da me citate costituiscano le controindicazioni rispetto all'aborto chirurgico; di conseguenza, l'aborto farmacologico trova una *place in therapy* non esclusivamente, ma selettivamente, laddove è controindicata un'altra pratica. Questo è il motivo per cui l'EMEA ha comunque deciso di prevedere una terza opzione dopo il *courettage* e l'aspirazione; questo perché c'era comunque quello che viene definito un *unmet medical need*, e cioè una zona di necessità.

SACCOMANNO (*PdL*). Non è vincolante la disponibilità della somministrazione dell'RU 486.

RASI. Non entro nel merito, però non si può negare, né poteva farlo l'AIFA, che c'è un *unmet medical need*, laddove è stato dimostrato che esiste una controindicazione.

Venendo poi alla questione del secondo farmaco ed alle disposizioni della cosiddetta legge Di Bella, occorre in primo luogo premettere che il gemeprost è utilizzabile e che ha solo un profilo di minore attività e non di totale inefficacia; nello specifico il suddetto farmaco è percentualmente meno vantaggioso, ma non è detto che non lo sia nel singolo caso.

Le disposizioni di cui alla cosiddetta legge Di Bella possono essere applicate al misoprostolo secondo quanto previsto dalla norma medesima e cioè nei casi in cui il medico ravvisi l'opportunità di utilizzare questo farmaco e non un altro. È infatti ammesso il ricorso al misoprostolo qualora il medico ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali che sono già sottoposti ad approvazione.

ROCCELLA, *sottosegretario di Stato per il lavoro, la salute e le politiche sociali*. Le indicazioni che saranno contenute nella scheda tecnica non ricalcano le prescrizioni dell'EMA?

RASI. L'EMA consente qualsiasi prostaglandina e suggerisce le dosi.

ROCCELLA, *sottosegretario di Stato per il lavoro, la salute e le politiche sociali*. Nella scheda verrà quindi indicato il misoprostolo?

RASI. Nella scheda verranno riportate tutte le opzioni e quindi gemeprost e misoprostolo.

ROCCELLA, *sottosegretario di Stato per il lavoro, la salute e le politiche sociali*. Tecnicamente, in base alle disposizioni della cosiddetta legge Di Bella, non si potrebbe usare il misoprostolo, proprio perché esiste il gemeprost.

SACCOMANNO (PdL). In base alla legge Di Bella si può utilizzare come farmaco *off label*.

ROCCELLA, *sottosegretario di Stato per il lavoro, la salute e le politiche sociali*. Tuttavia nella norma è previsto che non si possa utilizzare quel farmaco, il misoprostolo, se esiste una prostaglandina già registrata in Italia, ovvero un medicinale alternativo.

RASI. È previsto che si possa utilizzare se già esiste e qualora costituisca vantaggio e, peraltro, non è contemplato neanche l'obbligo di darne notizia all'agenzia regolatoria. L'unica restrizione recepita nella legge finanziaria 2007 riguarda la sperimentazione, nel senso che prevede che non si possa prescrivere in nessun caso un medicinale di cui non è autorizzato

il commercio quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda, e tutti i lavori indicano il misoprostolo come elettivo.

La domanda della senatrice Bassoli è invece inquadrabile in quanto ho già osservato a proposito del perimetro di azione dell'AIFA. In altri termini, l'Agenzia non è tenuta a stabilire specifiche modalità di ricovero, né a definire percorsi ospedalieri, ma semplicemente a prendere atto che se c'è una legge dello Stato che prevede il ricovero, l'aborto dovrà avvenire in tale ambito ed è proprio quanto abbiamo fatto.

RIZZOTTI (*PdL*). Innanzi tutto, sono a dir poco perplessa per le affermazioni effettuate da alcuni colleghi. Mi sembra che in questa sede non si stia dibattendo di un tema etico, dal momento che nessuno ha mai voluto mettere in discussione la libertà di scelta di una donna nell'interrompere la propria gravidanza, e quindi non comprendo le accuse di pressione al Governo ed al presidente Tomassini, né le ragioni per cui si debba chiedere scusa o ci si debba vergognare.

Il tema oggetto della discussione di una Commissione che si occupa di sanità è piuttosto quello della tutela della salute della donna in relazione ad una decisione di interruzione della gravidanza che la donna ha già preso, ed è a questo dato che a mio avviso occorre attenersi.

Tra le complicità conseguenti all'assunzione della pillola abortiva – al riguardo non è stato forse considerato in precedenza un dato a mio avviso importante – vorrei segnalare la possibilità di un'infezione utero-ovarica assai pericolosa e subdola, soprattutto perché colpisce in età giovanile. Si tratta di una complicanza molto spesso non considerata nelle fasi iniziali e quindi molto compromettente in seguito, tanto da creare quasi una patologia d'organo, che in parte è causata da una incompleta espulsione dell'embrione – non so se nelle disposizioni sarà previsto l'obbligo di controlli successivi – tanto da richiedere successivamente una revisione chirurgica in una elevata percentuale di casi. Vorrei sapere se ci siano dati e documentazioni riguardanti queste complicazioni, soprattutto in relazione all'età di assunzione del farmaco da parte della donna.

SACCOMANNO (*PdL*). Professor Rasi, vorrei soffermarmi su uno dei punti del programma di approfondimento di questa nostra indagine, approvato dalla Commissione, riguardante conoscenze, valutazioni ed elementi di merito esaminati dai differenti decisori dell'Agenzia di farmacovigilanza.

Mi preme sottolineare preliminarmente, come già ha fatto la collega Rizzotti, che la Commissione non deve scusarsi o vergognarsi di nulla – mi dispiace che in proposito il senatore Cosentino non si riconosca nell'autorità di questo organo – in quanto gli elementi già emersi nel corso dell'odierna audizione confermano l'estrema utilità dell'indagine conoscitiva che è stata avviata anche allo scopo di avere chiarimenti sui soggetti chiamati ad intervenire nelle diverse fasi all'interno del percorso di utilizzazione del farmaco. Solo a titolo di esempio, ritengo molto importanti le

delucidazioni fornite alla senatrice Bassoli, al fine di capire chi e come si deve intervenire nell'ambito dei percorsi di utilizzazione della pillola abortiva. Da questo punto di vista ritengo che l'indagine conoscitiva e le audizioni che stiamo svolgendo si stiano dimostrando estremamente utili. Fatta questa doverosa premessa, tengo a precisare che stiamo parlando di un'iniziativa d'indagine deliberata all'unanimità dai Gruppi rappresentati nella Commissione; lo dico anche per la tranquillità del direttore Rasi che credo abbia potuto constatare lo svolgimento di un dibattito tutto sommato sereno ed anche come i dubbi che emergono durante la discussione abbiano la loro importanza e siano utili ad arricchire le nostre conoscenze in materia.

Vorrei ritornare sulla questione della legge Di Bella. La possibilità di ricorrere ad una prescrizione *off label* dei farmaci costituisce senz'altro una grande opportunità che certamente potrà essere utilizzata facendo riferimento all'elenco annuale predisposto per questi farmaci, ma ogni volta il medico dovrà adottare una procedura con questo richiamo, il che rappresenta un adempimento burocratico di una qualche complessità. Mi unisco inoltre alla richiesta di chiarimenti avanzata dal Presidente, il quale ha segnalato il permanere di qualche contraddittorietà in ordine all'utilizzo *off label* del farmaco nel caso in cui il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali di provata indicazione terapeutica, che invece in questo caso sembrerebbero esistere.

Proprio, riguardo alla legge Di Bella, ho sostenuto la tesi secondo cui se lo Stato consente ad un medico di prescrivere, sotto la propria responsabilità, un farmaco ad un cittadino che ha un grave problema, allora lo Stato dovrà anche mettere a disposizione quel farmaco; diversamente, lo Stato ha il potere di intervenire e di vietare al medico di effettuare tale prescrizione. Questa, senatore Cosentino, era semplicemente la mia tesi, in base alla quale ho sviluppato le mie successive deliberazioni a conclusione del dibattito, non c'era quindi alcuna volontà di far interferire le politiche, come lei ha invece sostenuto. Ciò detto, nel merito mi interesserebbe avere un chiarimento dal nostro ospite.

In ultima analisi, professor Rasi, le chiedo se c'è evidenza del fatto che, come lei ha detto, con la RU486 si copre quella fascia di donne che non può ricorrere all'intervento chirurgico nel momento in cui ha deciso di avviarsi all'interruzione volontaria di gravidanza. Le chiedo se questo risulti da qualche parte, e se ad esempio se ne faccia menzione nella scheda tecnica.

Mi domando anche se sia opportuno che un presupposto scientifico che nasce per andare a coprire una determinata istanza, finisca poi per diventare un metodo alternativo *tout court*.

BOSONE (PD). Torno a ribadire quanto richiesto anche in precedenza e cioè se l'AIFA abbia tenuto conto nel proprio percorso decisionale anche dei dati risultanti dalle sperimentazioni effettuate in alcune Regioni.

CALABRÒ (*PdL*). Chiedo al professor Rasi perché non possa essere specificata nella scheda relativa al farmaco questa peculiarità di utilizzo che è stata tra le premesse dell'autorizzazione.

PRESIDENTE. Il senatore Calabrò intende riferirsi alle tre indicazioni prevalenti. (*Commenti del senatore Cosentino*).

SACCOMANNO (*PdL*). Non alle tre indicazioni, ma alle tre cause che le hanno determinate.

CALABRÒ (*PdL*). Senatore Cosentino, perché si meraviglia della mia domanda? Tenga presente che nella scheda di ciascun farmaco viene indicato quali sono le applicazioni specifiche di quel medicinale.

ASTORE (*IdV*). Non voglio fare il professore di nessuno, signor direttore, ma tra i documenti che ci avete consegnato, con mia somma meraviglia, è presente una sua lettera di risposta alla professoressa Assunta Morresi, consulente del sottosegretario Roccella, inviata per conoscenza anche alla qui presente, stimata Sottosegretaria. La professoressa Morresi non capisco a che titolo, rimprovera all'AIFA di non aver seguito un metodo confacente alle regole europee e lei, signor direttore, nella sua risposta giustifica – ad una consulente, cioè in pratica ad un cittadino qualsiasi – un comportamento dell'AIFA. Vorrei che ci spiegasse il motivo di questa sua scelta, posto che la mia perplessità potrebbe scaturire dal fatto che non conosco le regole, in ogni caso in questa mia richiesta non vi è alcun intento offensivo.

GRAMAZIO (*PdL*). La lettera è su carta intestata del Ministero?

ASTORE (*IdV*). Sì.

GRAMAZIO (*PdL*). Allora il direttore Rasi era tenuto a rispondere.

BIANCHI (*PD*). Signor Presidente, avevo posto una domanda sui percorsi di sperimentazione e sulle procedure adottate dalle diverse realtà regionali. Volevo conoscere l'avviso del professor Rasi su tali sperimentazioni e se ritenga che esse siano coerenti con la legge n. 194 del 1978.

GRAMAZIO (*PdL*). Signor Presidente, a proposito della lettera citata dal senatore Astore, volevo precisare che si tratta di una risposta del direttore generale ad una richiesta ufficiale della consulente del sottosegretario Roccella.

ASTORE (*IdV*). Mi vuole dare lei, la risposta, senatore Gramazio?

GRAMAZIO (*PdL*). No, mi limito ad osservare che bisogna leggere i documenti prima di porre domande inutili.

RIZZOTTI (*PdL*). Signor Direttore, volevo ricordarle la mia domanda sulle complicanze dovute ad infezione e, più in generale, su quelle riscontrate dopo l'assunzione del farmaco a seconda delle diverse fasce di età.

RASI. Senatrice Rizzotti, in base ai dati disponibili le infezioni sono dovute soprattutto all'uso intravaginale dei farmaci. In alcune nazioni si usa anche il misoprostolo per via vaginale, anche se non è raccomandato. Sicuramente la massima incidenza di eventi avversi, incluse le infezioni, si colloca tra la settima e la nona settimana di gestazione. Questo aspetto è stato ovviamente valutato.

Esistono degli studi anche per quanto riguarda le complicanze riscontrate in relazione alle varie fasce di età delle donne, da cui si riscontrano effettivamente situazioni diverse fra vari *cluster* di età. È del resto noto che l'aborto chirurgico in età giovanile può risultare più complicato, magari per la presenza di malformazioni o perché l'utero è più stretto, e quindi questo metodo in genere è meno preferibile in questa fascia di età. Purtroppo non ho portato con me gli studi in questione e quindi mi riservo di farveli avere il più presto possibile.

Per quanto riguarda le sperimentazioni cosiddette nazionali tengo a precisare che in realtà non si tratta di vere e proprie sperimentazioni e comunque, anche se depositate come tali, non sono entrate nella valutazione dell'AIFA perché non previste nel *dossier* autorizzativo. L'AIFA può rivalutare un processo autorizzativo non alla luce di un dato sperimentale, ma in ragione di un *trial* autorizzato per motivi regolativi, così come può effettuare tale rivalutazione per la segnalazione di un caso di farmacovigilanza. Quindi le sperimentazioni non influiscono, a meno che durante la sperimentazione non si riscontri un problema di sicurezza che può e deve però essere segnalato prima del completamento della sperimentazione.

Per quanto riguarda la lettera di cui parlava il senatore Astore, è stata fatta una richiesta ufficiale da un consulente a nome del Ministro (professoressa Morresi), per cui era nostro dovere rispondere.

PRESIDENTE. Ringrazio il professor Rasi per il contributo offerto ai lavori della Commissione.

Dichiaro conclusa l'audizione odierna e rinvio il seguito dell'indagine conoscitiva in titolo ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 16,40.

