

SENATO DELLA REPUBBLICA

XVI LEGISLATURA

Doc. XVII

n. 4

DOCUMENTO APPROVATO DALLA 12^a COMMISSIONE PERMANENTE

(Igiene e sanità)

nella seduta del 26 novembre 2009

Relatore TOMASSINI

A CONCLUSIONE DELL'INDAGINE CONOSCITIVA

proposta dalla Commissione stessa nella seduta del 22 settembre 2009; svolta nelle sedute del 29 settembre, 30 settembre, 1° ottobre, 6 ottobre, 20 ottobre, 21 ottobre, 22 ottobre, 3 novembre, 5 novembre, 10 novembre, 11 novembre, 12 novembre, 17 novembre, 18 novembre (antimeridiana e pomeridiana) e conclusasi nella seduta del 26 novembre 2009

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

(Articolo 48, comma 6, del Regolamento)

Comunicato alla Presidenza il 27 novembre 2009

INDICE

INTRODUZIONE

<i>I lavori dell'indagine conoscitiva</i>	»	5
1. I capitoli di approfondimento tematico	»	5
2. Il programma delle audizioni svolte	»	6

PRINCIPALI TEMATICHE SCATURITE NEL CORSO DELLE AUDIZIONI

a) <i>EMEA – Ricostruzione cronologica dell'iter autorizzativo della RU486 a livello comunitario</i>	»	7
1. Le procedure di autorizzazione disciplinate dal diritto comunitario	»	7
2. La specialità medicinale Mifegyne	»	8
3. La competenza delle Autorità nazionali di regolamentazione	»	9
4. I caratteri della valutazione tecnico-scientifica	»	10
b) <i>AIFA – Ricostruzione cronologica dell'iter autorizzativo della RU486 a livello nazionale</i>	»	11
1. Il contesto normativo di riferimento	»	11
2. Il procedimento generale di autorizzazione	»	11
3. Le delibere adottate dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA	»	12
4. La durata della procedura autorizzativa	»	14
5. Il perimetro d'azione dell'AIFA	»	15
c) <i>Iter ed esito delle sperimentazioni avute in alcune Regioni</i>	»	15
1. La prima sperimentazione all'Ospedale S. Anna di Torino e i pareri del Consiglio superiore di sanità	»	15
2. Le sperimentazioni effettuate presso altre Regioni	»	17
3. Gli eventuali riflessi sulle valutazioni dell'AIFA	»	19
d) <i>Profili di sicurezza e pericolosità del farmaco</i>	»	19
1. Gli eventi avversi e le complicanze legati al mifepristone (a) e alla prostaglandina (b)	»	19
2. I casi di decesso a seguito dell'assunzione della RU486	»	21

3. La stima della mortalità	Pag.	22
4. Il confronto tra il trattamento farmacologico e il metodo chirurgico	»	23
5. Necessità di successivi interventi di revisione chirurgica	»	24
e) <i>Profili riguardanti la compatibilità con la legge n. 194 del 1978</i>	»	24
1. Le garanzie di ospedalizzazione	»	25
2. La sorveglianza degli eventi avversi dopo l'assunzione della prostaglandina	»	26
3. Il consenso informato	»	27
4. L'accertamento dell'evento interruttivo	»	28
f) <i>Impiego di prostaglandine nel percorso di aborto farmacologico</i>	»	28
1. Le tipologie di prostaglandine	»	28
2. L'applicazione della legge n. 94 del 1998, cosiddetta «legge Di Bella»	»	29

CONCLUSIONI

PROPOSTE

INTRODUZIONE

I lavori dell'indagine conoscitiva

1. I capitoli di approfondimento tematico

La proposta di svolgere un'indagine conoscitiva «sull'utilizzo della pillola abortiva RU486» è stata concordata nell'Ufficio di Presidenza della Commissione sanità con il consenso unanime da parte dei rappresentanti dei Gruppi il 22 settembre scorso e successivamente deliberata dal *plenum*. Tale decisione veniva assunta nella diffusa consapevolezza dell'esigenza di un approfondimento sugli effetti legati al ricorso a tale farmaco.

Quanto alle modalità di svolgimento della suddetta indagine, la Commissione ha convenuto di concludere i suoi lavori entro il termine indicativo del 25 novembre, circa 60 giorni dall'inizio dell'intera procedura.

Con riferimento alla definizione dei contenuti dell'attività conoscitiva, si è stabilito un programma di massima delle audizioni, prevedendo *in primis* l'intervento del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali, e successivamente quello del Presidente e del Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in base alle loro rispettive disponibilità. In questo quadro, anche al fine di delineare gli specifici obiettivi dell'indagine, la Commissione ha convenuto sull'opportunità, segnalata dal Presidente Tomassini, di definire il titolo nel seguente modo: «Indagine conoscitiva sulla procedura di aborto farmacologico mediante mifepristone e prostaglandine – percorso genericamente indicato come «pillola abortiva RU486» – 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».

A seguito della modifica del titolo dell'indagine, la Commissione, dopo ampio e articolato dibattito, ha approvato a maggioranza un programma più dettagliato, articolato nei seguenti capitoli di indagine:

I) Conoscenze, valutazioni ed elementi di merito esaminati dai differenti decisori dell'agenzia di farmacovigilanza (Commissione tecnico-scientifica, Comitato prezzi e Consiglio di amministrazione dell'AIFA), alla base della formulazione della delibera del Consiglio di amministrazione dell'AIFA riguardante l'immissione in commercio del Mifegyne (nome commerciale del farmaco noto come pillola abortiva RU486, contenente mifepristone come principio attivo);

II) Ruolo e competenze dei decisori coinvolti nel percorso di aborto farmacologico mediante mifepristone e prostaglandine: *European*

Medicine Agency (EMA), AIFA, Governo, Parlamento, Ministero della salute, Regioni, Asl;

III) Coerenza del percorso proposto (dall'AIFA) di aborto farmacologico mediante mifepristone e prostaglandine con la normativa vigente e con i pareri precedentemente espressi dal Ministero della salute, AIFA, Consiglio superiore di sanità;

IV) Situazione delle Regioni che hanno già offerto il percorso di aborto farmacologico mediante mifepristone e prostaglandine: presupposti politici e giuridici alla base dei protocolli adottati, protocolli ed organizzazione sanitaria, dati epidemiologici risultanti;

V) Effetti collaterali, eventi avversi e rischi della procedura di aborto farmacologico mediante mifepristone e prostaglandine; dati epidemiologici in Europa e USA.

2. Il programma delle audizioni svolte

Nell'ambito di tale programma tematico, dopo le audizioni del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali, Onorevole Sacconi (1° e 22 ottobre), del Direttore generale dell'AIFA, professore Guido Rasi (21 ottobre 2009) e del Presidente dell'AIFA, professore Sergio Pecorelli (5 novembre 2009), è stato stabilito altresì di integrare il programma delle audizioni con l'interlocuzione dei seguenti soggetti: il professore Giorgio Vittori, Presidente società italiana di ginecologia e ostetricia (SIGO) (10 novembre 2009), il dottore Silvio Viale, responsabile del *Day hospital* e del Servizio unificato di interruzione volontaria di gravidanza dell'Azienda ospedaliera S. Anna di Torino (10 novembre 2009), il professor Achille Patrizio Caputi, professore ordinario di farmacologia della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli studi di Messina (11 novembre 2009), il professore Christian Fiala, *Past President* del FIAPAC (*International Federation of Professional Abortion and Contraception Associates*) (11 novembre), l'avvocato Vincenzo Salvatore, direttore del *Legal Sector* dell'EMA (12 novembre 2009), la professoressa Assunta Morresi, docente di chimica fisica dell'Università degli studi di Perugia, consulente del Ministero lavoro, della salute e delle politiche sociali (17 novembre), la dottoressa Eleonora Artesio, Assessore alla sanità della Regione Piemonte (18 novembre) e il professore Francesco Casavola, Presidente del Comitato nazionale per la bioetica (18 novembre). Il professore Franco Cuccurullo, Presidente del Consiglio superiore di sanità, convocato in audizione per il 17 novembre, e il dottore Luciano Bresciani, Assessore alla sanità della Regione Lombardia, convocato in audizione per il 18 novembre, essendo impossibilitati ad intervenire, hanno inviato, rispettivamente, un documento ed una nota, depositati agli atti dell'indagine conoscitiva.

Nel corso delle procedure informative sono stati inoltre raccolti ed acquisiti numerosi documenti e contributi da parte dei soggetti auditi.

PRINCIPALI TEMATICHE SCATURITE NEL CORSO DELLE AUDIZIONI

L'interruzione volontaria di gravidanza (IVG) attuata con il metodo farmacologico è una procedura, distinta in più fasi, che si basa sull'assunzione di almeno due principi attivi diversi, il mifepristone (ovverosia la RU486) e una prostaglandina, a distanza di 48 ore l'uno dall'altro. In particolare, il mifepristone, interessando i recettori del progesterone, necessari per il mantenimento della gravidanza, agisce sul lato abortivo inteso come cessazione della vitalità dell'embrione, ma non sull'espulsione. L'espulsione del prodotto del concepimento invece avviene per l'assunzione di un secondo farmaco, della categoria delle prostaglandine, il quale causa, tra l'altro, un'importante contrazione uterina che porta all'espulsione di ciò che è contenuto nell'utero.

a) *EMEA – Ricostruzione cronologica dell'iter autorizzativo della RU486 a livello comunitario*

L'iter autorizzativo a livello comunitario del farmaco comunemente noto come pillola abortiva RU486 è stato oggetto di particolare approfondimento da parte della Commissione. In particolare, l'avvocato Vincenzo Salvatore, direttore del *Legal Sector* dell'EMEA, ha offerto chiarimenti sul ruolo svolto dall'Agenzia nell'ambito della procedura di autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Mifegyne.

1. Le procedure di autorizzazione disciplinate dal diritto comunitario

Per l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco, coesistono tre diverse procedure di autorizzazione disciplinate dal diritto comunitario, in particolare dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001, recepita ai sensi del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219: la procedura «centralizzata», quella per mutuo riconoscimento e quella nazionale o decentrata.

La procedura centralizzata di autorizzazione si applica ai farmaci destinati al trattamento di patologie oncologiche, virali o di patologie quali il diabete o l'HIV: in tal caso, il produttore è obbligato a presentare domanda di autorizzazione all'immissione in commercio direttamente all'EMEA, dove il prodotto di cui si chiede il riconoscimento 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, in ragione del quale tutte le volte che un prodotto viene autorizzato da uno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può chiedere che tale autorizzazione venga riconosciuta in un altro Stato membro. Lo Stato cui viene chiesto di riconoscere un'autorizzazione già rilasciata da un altro Stato è obbligato a riconoscere tale autorizzazione, né può ricevere ulteriori domande per

l'immissione in commercio del prodotto in questione e pertanto deve attribuire efficacia all'autorizzazione originariamente rilasciata dal primo Stato membro. Laddove insorgano problemi di farmacovigilanza, di salute pubblica, di sicurezza o di ordine pubblico, lo Stato membro cui viene richiesto il riconoscimento di un'autorizzazione inizialmente rilasciata da un altro Stato membro deve adire l'Agenzia europea per i medicinali, attivando una procedura di carattere arbitrale, cosiddetta di *referral*, al fine di dirimere la controversia mediante la valutazione circa la sussistenza, in termini di positività, del rapporto rischio-beneficio della specialità medicinale in questione.

La procedura nazionale, o decentrata, ha invece un valore solo nazionale e, se non viene chiesto il mutuo riconoscimento, il farmaco di cui si chiede l'autorizzazione può essere commercializzato solo all'interno dello Stato membro in cui la procedura è stata attivata.

2. La specialità medicinale Mifegyne

Per quanto attiene alla RU486, la specialità medicinale Mifegyne non è stata interessata dalla procedura centralizzata da parte dell'EMA, ma è stata oggetto di una procedura di mutuo riconoscimento. L'Agenzia europea per i medicinali non ha quindi valutato il farmaco prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio (come per la procedura centralizzata), ma è stata successivamente investita in quanto adita nell'ambito di una procedura di carattere arbitrale rispetto ad un problema di farmacovigilanza, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

In particolare, il Comitato dei medicinali per uso umano, interpellato dalla Francia per una valutazione in ordine sia alla sussistenza della positività del rapporto rischio-beneficio anche con riferimento al dosaggio inferiore, sia al possibile uso *off label* (ovvero al di fuori dell'uso specifico) del farmaco, ove abbinato all'utilizzo di altre specialità, ha espresso parere favorevole in ragione della positività del rapporto rischio-beneficio dei medicinali contenenti mifepristone nell'indicazione «*interruzione medica di gravidanza intrauterina in regime sequenziale con un analogo della prostaglandina (...) fino al 63° giorno di amenorrea*».

La Commissione delle Comunità europee, sulle base del parere formulato dal Comitato dei medicinali per uso umano, ai sensi dell'articolo 31 della citata direttiva comunitaria 2001/83/CE – che reca il codice comunitario per l'utilizzazione dei farmaci per uso umano – ha adottato la decisione n. 3029 del 14 giugno 2007, la quale obbliga tutti gli Stati membri a riconoscere l'autorizzazione originariamente rilasciata, in considerazione del permanere della positività del rapporto rischio-beneficio legato all'utilizzo del farmaco. Infatti, l'Agenzia è un organo di consulenza tecnico-scientifico della Commissione europea e quindi non ha potere decisionale, ma svolge una funzione di valutazione di carattere tecnico-scientifico per quanto riguarda il rapporto rischio-benefici, la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale attraverso i propri comitati, in netta distinzione dal potere decisionale relativo all'autorizzazione all'immissione

in commercio che spetta alla Commissione, in base ad una specifica ripartizione di competenze.

3. La competenza delle Autorità nazionali di regolamentazione

Quanto alla competenza delle Autorità nazionali di regolamentazione, a fronte della decisione della Commissione delle Comunità europee, occorre in primo luogo segnalare che il principio di mutuo riconoscimento impone agli Stati membri di riconoscere l'autorizzazione originariamente rilasciata, tanto che, come affermato dalla più recente giurisprudenza comunitaria (sentenza della Corte di giustizia del 16 ottobre 2008, n. C-452/06), il mancato riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da un altro Stato membro costituisce una violazione sufficientemente qualificata del diritto comunitario, tale da far sorgere la responsabilità di detto Stato membro.

Tuttavia, lo Stato al quale è stato richiesto di riconoscere l'efficacia dell'autorizzazione originariamente rilasciata può innescare un nuovo procedimento di arbitrato, ove ravvisi ulteriori e diversi problemi di farmacovigilanza rispetto a quelli originariamente sollevati di fronte all'EMA.

Inoltre, quanto ai poteri in capo allo Stato membro all'attenzione del quale è stata avanzata la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio rispetto ad un'autorizzazione rilasciata da un altro Stato, occorre considerare tuttavia che la già citata direttiva comunitaria 2001/83/CE all'articolo 4, paragrafo 4, recita: «*La presente direttiva non osta all'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali a fini contraccettivi o abortivi. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle legislazioni nazionali in questione*».

Ciò significa che esiste l'obbligo di riconoscere l'autorizzazione, previa tuttavia verifica di compatibilità con la legislazione nazionale, che potrebbe limitare, ovvero vietare, l'utilizzazione di questo prodotto medicinale che ha finalità contraccettive o abortive. Questa condizione ha, ad esempio, fatto sì che nella Repubblica di Malta l'autorizzazione per l'immissione in commercio del mifepristone rilasciata dalla Francia non potesse essere riconosciuta, dato che quello maltese è l'unico Stato membro in cui l'interruzione volontaria della gravidanza è configurata come fattispecie delittuosa, quindi come reato, senza possibilità di deroghe. In questo caso, lo Stato membro in cui esistono prescrizioni di legge che vietano o limitano in maniera incompatibile l'utilizzazione del farmaco rispetto all'autorizzazione può, previa comunicazione alla Commissione, sottrarsi ad un'eventuale procedura di infrazione.

La valutazione di compatibilità con la legislazione vigente spetta dunque agli organi nazionali all'interno dei singoli ordinamenti giuridici, non competendo all'Agenzia europea per i medicinali stabilire in che momento e da chi esso debba essere sollevato.

In proposito, l'avvocato Salvatore ha tenuto a precisare che l'Autorità regolatoria nazionale ha l'obbligo, salvo che individui ulteriori problemi di

farmacovigilanza, di riconoscere l'autorizzazione originariamente rilasciata in un altro Stato membro e i soggetti competenti all'interno dei singoli ordinamenti, che non sono però gli organi regolatori, sono tenuti a valutare la verifica di compatibilità con la legislazione e, se del caso, a invocare limitazioni o modalità specifiche per quanto riguarda l'utilizzazione del farmaco e la sua commercializzazione, nel rispetto delle prescrizioni della legge nazionale rispetto alle quali la sopracitata direttiva prevede una sorta di clausola di salvaguardia. Quindi l'autorizzazione alla immissione in commercio del farmaco, nelle farmacie o all'interno degli ospedali, è un aspetto che rientra nelle competenze delle Autorità nazionali sulla base della legislazione vigente.

Peraltro, per espressa previsione normativa, l'EMA non ha nessuna competenza in materia di prezzi o di rimborsabilità dei prodotti medicinali. Questa è una competenza cosiddetta di *domestic jurisdiction* che gli Stati membri si sono riservati e che non hanno trasferito a livello sovranazionale, né l'EMA può tenerne conto nelle procedure di valutazione relative alla sussistenza del rapporto rischio-beneficio del farmaco.

L'avvocato Salvatore ha segnalato che, nonostante il ruolo svolto dall'EMA cambi a seconda della tipologia di procedura avviata, tuttavia, indipendentemente da questa, l'EMA svolge, in partenariato con le Autorità nazionali competenti, una funzione di coordinamento e monitoraggio per quanto riguarda gli aspetti di farmacovigilanza. Tra l'altro, attraverso la rete di farmacovigilanza *Eudravigilance*, l'EMA costantemente produce rapporti sulle reazioni avverse che si provvede a monitorare, segnalare e coordinare, adottando poi le iniziative appropriate nei limiti delineati dalla legislazione applicabile in materia.

4. I caratteri della valutazione tecnico-scientifica

Con riferimento ai caratteri della valutazione tecnico-scientifica, in base alla legislazione vigente, nell'ambito della procedura centralizzata per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'EMA può esprimere una valutazione sulla base di informazioni cliniche e farmacologiche che sono contenute nel *dossier* che il richiedente il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio sottopone all'Agenzia; dall'altro lato, nel caso di procedure di arbitrato volte a verificare la sussistenza, in termini di positività, del rapporto rischio-beneficio per i farmaci che sono autorizzati a livello nazionale attraverso una procedura di mutuo riconoscimento o decentrata, l'Agenzia acquisisce i dati clinici che vengono valutati a livello nazionale e quelli che sono presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. In entrambe le fattispecie, vengono quindi nominati all'interno del comitato competente (in questo caso il Comitato per la valutazione dei farmaci per uso umano) un relatore ed un correlatore, tecnicamente un *rapporteur* e un *co-rapporteur*, che attraverso un *team* di esperti presentano una relazione al Comi-

tato che poi, sulla base dell'esito di queste valutazioni, adotta un parere collegiale.

Tuttavia l'Agenzia non dispone di laboratori, né svolge ricerche al suo interno. Laddove comunque vi siano delle segnalazioni che inducano perplessità in ordine alla validità o la veridicità dei dati che ci vengono sottoposti, l'Agenzia può disporre di un potere ispettivo che le permette di effettuare delle verifiche.

b) *AIFA – Ricostruzione cronologica dell'iter autorizzativo della RU486 a livello nazionale*

1. Il contesto normativo di riferimento

Con specifico riguardo allo svolgimento dell'*iter* autorizzativo da parte dell'AIFA, in primo luogo, si è reputato utile, attraverso l'audizione del direttore generale Rasi, chiarire il contesto normativo di riferimento, ad iniziare dalla legge istitutiva dell'Agenzia, ovvero il decreto-legge n. 269 del 2003 (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.

2. Il procedimento generale di autorizzazione

Il professor Rasi ha quindi illustrato le singole fasi che caratterizzano il procedimento generale di autorizzazione. In particolare, una volta pervenuta la richiesta ufficiale di autorizzazione all'immissione in commercio di un determinato farmaco, si hanno circa 14 giorni di tempo per sottoporre la questione agli uffici competenti che processano il *dossier* e lo sottopongono alla Commissione tecnico-scientifica (CTS) – la ex Commissione unica per il farmaco (CUF) – per una valutazione e ratifica della congruità del *dossier*. La Commissione, una volta verificato che il suddetto *dossier* sia completo di tutta la documentazione necessaria richiesta per consentire l'autorizzazione della commercializzazione del farmaco nel Paese che ha iniziato il procedimento, è chiamata inoltre a valutare, sotto il profilo della sicurezza del farmaco, gli eventuali fatti nuovi che potrebbero essere intervenuti nel periodo di tempo trascorso, tra la prima autorizzazione e il momento in cui il procedimento viene esteso ad un nuovo Paese. Una volta espletata la propria istruttoria, la Commissione tecnico-

scientifico emette un parere, assegna una classe di dispensazione, allega al *dossier* una serie di raccomandazioni (che rientrano ovviamente nell'ambito farmacologico e non in quelle relative alle modalità d'uso che sono prerogativa del medico) con successivo invio 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 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 in oggetto vi è l'obbligo di metterlo comunque in commercio, se pure in fascia C, cioè tra i medicinali per cui non è previsto rimborso, rendendolo tuttavia 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 COSP, per cui nella pratica non si può commercializzare tale specialità in farmacia, ma negli 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 (che nella fattispecie, dopo lunga meditazione, l'azienda ha deciso di accettare), la pratica giunge all'esame del Consiglio di 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.

3. Le delibere adottate dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA

Con specifico riferimento alla specialità Mifegyne, il Ministro Sacconi ha fatto presente che nel novembre del 2007 la Exelgyn, la ditta produttrice la RU486, ha inoltrato richiesta di commercializzazione in Italia, mentre il 26 febbraio 2008 la CTS dell'AIFA ha espresso il suo parere favorevole.

In tale contesto, nel febbraio 2009 – hanno ricordato il Ministro e la professoressa Morresi, consulente del Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali – al fine di formulare le risposte ad alcuni atti parlamentari di sindacato ispettivo, il Ministero aveva richiesto ed acquisito direttamente dalla ditta produttrice Exelgyn i dati concernenti gli effetti segnalati in seguito alla somministrazione della RU486. In particolare, erano state riscontrate delle criticità nella documentazione della procedura di mutuo riconoscimento, con particolare riguardo ai decessi segnalati a seguito della somministrazione della RU486 (v. *infra*) e al confronto della mortalità tra il metodo chimico e quello chirurgico (v. *infra*), che meritavano un approfondimento. In proposito, come sottolineato dalla professoressa Morresi, la documentazione richiesta costituiva oggetto di una procedura interna al Ministero, senza alcun tipo di correlazione con la procedura di immissione in commercio del farmaco RU486, nell'ambito della quale la CTS dell'AIFA aveva espresso un parere positivo in data 26 febbraio 2008.

La Exelgyn ha quindi presentato un *dossier*, aggiornando e dettagliando le conoscenze soprattutto sugli eventi avversi segnalati, compresi quelli mortali, per un totale di 29. Al riguardo, ha osservato la professoressa Morresi, la ditta Exelgyn ha offerto un quadro conoscitivo assolutamente nuovo rispetto alla situazione nota alla CTS nel 2008, al momento della formulazione del parere positivo, tenuto conto che il numero degli eventi avversi mortali risultava superiore rispetto ai dati in possesso della CTS nel 2008.

Concluso il passaggio al Comitato Prezzi dell'AIFA, in data 16 giugno 2009 la CTS ha confermato il proprio parere favorevole all'immissione in commercio del farmaco e successivamente si sono avute due delibere del Consiglio di amministrazione dell'AIFA.

Nella prima, n. 14 del 30 luglio 2009, si è deliberato l'approvazione per l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco mifepristone (Mifegyne).

Tale delibera delinea «*i vincoli del percorso di utilizzo del farmaco e del monitoraggio dei relativi rischi ed esiti*»: in particolare «*l'utilizzo del farmaco è subordinato al rigoroso rispetto della legge n. 194 del 1978 a garanzia e a tutela della salute della donna; in particolare deve essere garantito il ricovero in una delle strutture sanitarie individuate dall'articolo 8 della legge n. 194 del 1978 dal momento dell'assunzione del farmaco fino alla verifica dell'espulsione del prodotto del concepimento. Tutto il percorso abortivo deve avvenire sotto la sorveglianza di un medico del servizio ostetrico ginecologico cui è demandata la corretta informazione sull'utilizzo del medicinale, sui farmaci da associare, sulle metodiche alternative e sui possibili rischi connessi, nonché l'attento monitoraggio onde ridurre al minimo le reazioni avverse segnalate, quali emorragie, infezioni ed eventi fatali. Con particolare riguardo alle possibili reazioni avverse, tenuto conto anche del riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato dall'Agenzia europea del farmaco, della citata nota dell'Ufficio di farmacovigilanza del 29 luglio 2009 nonché della bibliografia disponibile, che avvertono sui rischi teratogeni connessi alla possibilità del fallimento dell'interruzione farmacologica di gravidanza e del sensibile incremento del tasso di complicazioni in relazione alla durata della gestazione, l'assunzione del farmaco deve avvenire entro la settima settimana di amenorrea*».

A questo riguardo il presidente Pecorelli ha precisato che il Consiglio di amministrazione nell'ambito della discussione che ha portato all'approvazione della menzionata delibera si è avvalso, oltre che del lavoro istruttorio svolto dalla CTS, anche della nota di aggiornamento dell'Ufficio di farmacovigilanza dell'EMA riguardo alla sicurezza espresso appena due giorni prima (e sulla cui base l'Ufficio di farmacovigilanza si era pronunciato il 29 luglio) sulla base dell'ultimo PSUR (*Periodic Safety Update Report*), vale a dire il rapporto periodico di sicurezza che l'ente regolatore europeo utilizza per certificare ulteriormente il fatto che non esistono impedimenti a che le specialità medicinali approvate dall'EMA continuino ad essere in commercio.

L'ulteriore delibera (n. 17 dello scorso 19 ottobre) ha invece dato 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 (la cosiddetta *blue box*), dei vincoli del percorso di utilizzo che vengono per l'appunto indicati nella delibera n. 14 del 30 luglio 2009. Inoltre, nella delibera del 19 ottobre, il Consiglio di amministrazione ha dato mandato al Direttore generale per la pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale*. Tuttavia, tenuto conto che la ditta è stata invitata a modificare non il foglietto illustrativo, che rimane tale, ma la *blue box*, ossia le informazioni aggiuntive riportate alla fine del foglietto illustrativo, sulla base delle indicazioni recate dalla delibera dell'AIFA, non appena tale richiesta sarà soddisfatta la delibera verrà immediatamente pubblicata in *Gazzetta*.

Secondo quanto espresso, il mandato dato al Direttore è quello di recepire la pratica tale e quale, pertanto quello che verrà pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* è un atto di tipo notarile, rispetto al quale il direttore generale non può modificare alcunché.

4. La durata della procedura autorizzativa

Con particolare riferimento al periodo temporale della procedura autorizzatoria, durato circa 700 giorni, il professor Rasi ha precisato che tra la prima determinazione della CTS, risalente a febbraio 2008, e la decisione finale, datata giugno 2009, sono trascorsi più dei 90 giorni di rito, perché, in primo luogo, sono stati sottoposti alcuni documenti che, in base ad una valutazione da egli personalmente assunta, in quanto direttamente rientrante nelle attribuzioni del suo incarico direttivo, meritavano di essere rivalutati dalla CTS. Un'ulteriore ragione della dilatazione dei tempi – che, secondo quanto riferito, ha riguardato anche altri farmaci – è da ascrivere alla valutazione estremamente negativa con cui l'azienda produttrice del farmaco ha accolto i termini negoziali posti dal Comitato 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. C'è stato quindi 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 addivenire alla nomina del nuovo Consiglio di 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 in argomento, ma anche di altri farmaci che attendevano ormai da troppo tempo una definizione. Ad avviso degli organi dell'AIFA si è trattato comunque di un *iter* proceduralmente ineccepibile perché tale tipologia di protocolli vanno inseriti in quello che viene definito il «*clock stop*», sussistendone le ragioni tecniche.

Per quanto riguarda la scelta di riconvocare nuovamente il Consiglio di amministrazione, il Direttore generale dell'Agenzia ha tenuto a preci-

sare che l'iniziativa della Commissione, attraverso l'indagine conoscitiva, non è stato interpretata come un tentativo di condizionare l'operato dell'Agenzia, tanto è vero che la determinazione conclusiva finale è stata assunta senza attendere il compimento dell'indagine conoscitiva della Commissione, anche perché, bloccare l'*iter* autorizzativo sarebbe stato oggettivamente difficile proprio dal punto di vista procedurale: peraltro tale lasso temporale ha permesso di recepire alcuni pareri concernenti la scheda tecnica del farmaco.

5. Il perimetro d'azione dell'AIFA

Quanto alle competenze dell'AIFA, il professor Rasi ha sottolineato 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 che oggi pomposamente viene definita di *health technology assessment*, che di fatto è in capo al Comitato prezzi e rimborso, che consiste nell'attribuzione di un valore e, quindi, di un prezzo al farmaco.

La definizione delle concrete modalità di somministrazione dei farmaci – ha affermato il professor Rasi – costituisce invece un atto medico, che quindi rientra nelle competenze del Governo e delle Regioni, ma non nelle prerogative dell'AIFA.

c) *Iter ed esito delle sperimentazioni avute in alcune Regioni*

1. La prima sperimentazione all'Ospedale S. Anna di Torino e i pareri del Consiglio superiore di sanità

Attraverso una serie di audizioni, ad iniziare da quella del Ministro Sacconi, si sono raccolti elementi informativi sulla sperimentazione clinica condotta presso alcune Regioni italiane in merito al metodo abortivo farmacologico, ripercorrendone le principali tappe.

In particolare, la prima sperimentazione in Italia mediante mifepristone – principio attivo della RU486 – risale al periodo 1986-1989, quando, nell'ambito di una sperimentazione OMS era stata coinvolta anche l'Italia. Il professor Pier Giorgio Crosignani, Direttore della III Clinica Ginecologica dell'Università degli Studi di Milano, condusse lo studio su duecento donne, ma alla sperimentazione non seguì nessuna richiesta di immissione in commercio da parte della ditta produttrice.

Dopo 15 anni, il 29 gennaio 2001, è stata richiesta al Ministero della salute, in via sperimentale, l'attivazione del servizio di aborto farmacologico presso la Direzione Generale dell'ospedale Sant'Anna di Torino. A

tale riguardo il Consiglio superiore di sanità (CSS) – come illustrato dal professor Cuccurullo nell’ambito della documentazione consegnata alla Commissione – si è espresso il 18 marzo 2004 sancendo che *«i rischi connessi all’interruzione farmacologica della gravidanza si possono considerare equivalenti alla interruzione chirurgica solo se l’interruzione di gravidanza avviene in ambito ospedaliero. Perciò si conferma l’interpretazione della Direzione generale dei farmaci e dei dispositivi medici secondo la quale l’esecuzione della sperimentazione di cui trattasi possa ritenersi legittima, e cioè conforme all’articolo 8 della legge n. 194 del 1978, solo nel caso in cui essa si svolga in ambito ospedaliero»*. Tra le motivazioni addotte c’è *«la non prevedibilità del momento in cui avviene l’aborto»*, e *«il rispetto della legislazione vigente che prevede che l’aborto avvenga in ambito ospedaliero»*. Nel luglio 2004, pertanto, viene data l’approvazione del CSS alla suddetta sperimentazione che prende avvio il 1° settembre 2005 presso l’ospedale torinese S. Anna.

In particolare, il protocollo operativo dello studio sperimentale – come illustrato dal dottor Viale e dall’assessore alla Regione Piemonte Artesio – era articolato sulla base di 3 giorni di ricovero in regime di *day hospital* non consecutivi. A questo riguardo, il successivo 21 settembre, l’allora Ministro per la salute *pro tempore* Storace ha sospeso con ordinanza la sperimentazione su indicazione degli ispettori AIFA, per alcune irregolarità riguardo alle condizioni di sicurezza delineate nel menzionato parere del CSS del marzo 2004. In particolare, alla luce del caso di una paziente che aveva avuto una espulsione parziale, con seguito emorragico, fuori dal ricovero ospedaliero, gli ispettori dell’AIFA avevano segnalato che le donne tornavano a casa dopo l’assunzione del mifepristone, per poi recarsi in ospedale per la somministrazione del misoprostolo il 3° giorno e ritornarvi il 14° giorno per i successivi controlli.

A fronte della richiesta di parere formulata dal Ministro Storace, il CSS si pronuncia il 20 dicembre 2005 affermando che *«l’associazione di mifepristone e misoprostolo deve essere somministrata in ospedale pubblico o in altra struttura prevista dalla predetta legge e la donna deve essere ivi trattenuta fino ad aborto avvenuto»*, e che *«l’introduzione e l’impiego in Italia del medicinale Mifegyne (mifepristone), indicato per l’interruzione della gravidanza, non possono essere in conflitto con la specifica disciplina della legge n. 194 del 1978»*.

Il protocollo della sperimentazione pertanto viene modificato sulla base delle indicazioni del Ministro Storace e del menzionato parere del CSS del 2005, prevedendo le procedure di ricovero ospedaliero per almeno tre giorni fin dalla somministrazione del mifepristone.

Il 28 settembre 2006 la sperimentazione torinese viene definitivamente interrotta dall’amministrazione dell’ospedale Sant’Anna, su proposta del Comitato etico dell’ospedale, presieduto dall’assessore regionale alla sanità Mario Valpreda, alla luce del fatto che ben 269 donne delle 329

monitorate fino al 26 giugno 2006 non avevano rispettato il protocollo, usufruendo di «permessi». I primi di agosto 2006 anche la Procura di Torino effettuò alcune verifiche e al 28 settembre 2006 risulta che in totale sulle 362 donne che hanno partecipato alla sperimentazione (mancavano solo 38 «casi» per porre fine alla sperimentazione, che ne prevedeva 400) 300 erano tornate a casa.

Successivamente – si ricorda nell’ambito della relazione presentata dal professor Cuccurullo – in considerazione dell’imminente registrazione e commercializzazione del farmaco RU486 da parte dell’AIFA – in data 7 gennaio 2008, il Ministro *pro tempore* Livia Turco indirizzò al CSS un quesito relativamente alle modalità di impiego dello stesso in relazione alle disposizioni della legge n. 194 del 1978. Nel corso della riunione del 30 gennaio 2008 del Gruppo di lavoro, istituito in seno al Comitato di Presidenza del CSS, era emerso, da un lato, che il ricorso all’aborto medico non prescinde dal rispetto dell’articolo 2, comma 1, lettera *d*), e degli articoli 4, 5, 8, 15 della legge n. 194 del 1978, e che, dall’altro, ai fini dell’espressione del parere, non si può prescindere dalla conoscenza delle modalità di somministrazione dei farmaci utilizzati nell’induzione dell’aborto medico che saranno autorizzate dall’AIFA. In particolare, si era ritenuto indispensabile conoscere l’indicazione terapeutica della pillola RU486 (con particolare riferimento ai limiti temporali di utilizzo, se fino a 49 giorni o fino a 63 giorni di amenorrea) nonché la tipologia di prostaglandina (gemeprost o misoprostolo) che sarebbe stata autorizzata per l’utilizzo sequenziale con la RU486. Pertanto, nella seduta dell’Assemblea Generale del 4 marzo 2008, il CSS ha ritenuto opportuno sospendere l’espressione del parere in attesa che si concludesse l’*iter* autorizzativo da parte dell’AIFA.

2. Le sperimentazioni effettuate presso altre Regioni

Si sono quindi raccolti elementi conoscitivi sulle sperimentazioni effettuate in alcune Regioni. Secondo quanto riferito dal Ministro Sacconi nel corso della sua audizione, è dal 2005 che alcuni istituti utilizzano l’approccio farmacologico per l’interruzione della gravidanza. In particolare, nonostante l’azienda produttrice del farmaco Mifegyne non avesse ancora chiesto l’immissione in commercio del farmaco in Italia, numerosi Consigli regionali e comunali si erano pronunciati a favore dell’introduzione della pillola abortiva, e in cinque Regioni, progressivamente, alcune Asl hanno adottato il metodo chimico attraverso la formula dell’importazione diretta, in applicazione delle disposizioni di cui alla cosiddetta legge Di Bella, n. 94 del 1998, che consente di utilizzare per singoli pazienti farmaci non ancora registrati in Italia.

In particolare, nel 2005 il mifepristone (RU486) per l’aborto medico, è stato utilizzato in due Regioni (Piemonte e Toscana) per un totale di 132 casi; nel 2006 in quattro Regioni (Piemonte, Emilia Romagna, Toscana, Marche) e nella Provincia autonoma di Trento, per un totale di 1.151

casi, pari allo 0,9 per cento delle IVG effettuate; nel 2007 in quattro Regioni (Emilia Romagna, Toscana, Marche, Puglia) e nella Provincia autonoma di Trento, per un totale di 1.010 casi (0,8 per cento di tutte le IVG).

Nonostante quindi il metodo chimico venga praticato in alcune Regioni, ha fatto presente il Ministro Sacconi che la sorveglianza epidemiologica sistematica, che consente al Ministero di monitorare l'applicazione della legge n. 194 del 1978, e di stilare la relazione annuale al Parlamento, non è deputata a raccogliere i dati relativi alle procedure di aborto farmacologico, posto che si tratta di una procedura non ancora autorizzata dall'AIFA.

A tal fine, per sopperire a tale mancanza – come dichiarato nella relazione presentata al Parlamento nel 2009 sull'IVG (relativamente all'annualità del 2007) – a decorrere dall'anno 2010, nel modello che le Asl dovranno compilare, verranno introdotte le voci che permetteranno di raccogliere i dati relativi all'intervento farmacologico, proprio per monitorare l'uso effettivo del farmaco RU486.

Tuttavia, nel corso del 2009 il Ministero della salute, del lavoro, e delle politiche sociali, ai fini della relazione sull'annualità del 2007, ha richiesto direttamente alle Regioni i dati relativi all'IVG farmacologica, mediante l'importazione diretta di mifepristone, con particolare riferimento al numero di donne che siano state ricoverate per tre giorni, che abbiano firmato le dimissioni volontarie in prima giornata per poi tornare al terzo giorno, per la somministrazione della prostaglandina, nonché al numero di revisioni di cavità uterina dovute a fallimenti, dopo la procedura farmacologica.

Le risposte, ancorché parziali, sono state inserite, nella relazione sull'IVG relativamente al 2007, presentata alle Camere nel 2009. Con riferimento alle modalità di ricovero, i dati forniti da alcune Regioni in cui è stato applicato il metodo farmacologico indicano comunque una prassi di ricovero in *day hospital*, mentre dalla Regione Toscana non sono arrivati i dati sul flusso delle dimissioni volontarie.

In Emilia Romagna, per esempio, il profilo di assistenza per l'IVG con metodo farmacologico che l'Assessorato politiche per la salute della Regione ha trasmesso alle Aziende sanitarie regionali prevede due accessi in *day hospital* a distanza di due giorni per la somministrazione dei due diversi farmaci, oltre ad una visita ambulatoriale di controllo al 14° giorno. Relativamente al 2007, per l'Emilia Romagna su 563 IVG effettuate con metodo farmacologico, solo per una si è verificato un ricovero di due giorni. Le altre 562 sono state effettuate in regime di ricovero in *day hospital* come previsto dal protocollo regionale. In 37 casi (6,6 per cento) alla procedura farmacologica ha fatto seguito una revisione (cioè un intervento chirurgico) a causa del mancato o incompleto aborto.

Anche in provincia di Trento la modalità di gestione dell'aborto farmacologico avviene in regime di *day hospital*. In prima giornata la donna rimane 4 ore; il terzo giorno – che corrisponde al secondo *day hospital* – la donna rimane 7 ore; il terzo *day hospital* viene effettuato a distanza di 15 giorni dal secondo accesso e la donna rimane 1 ora. Nel 2007 le IVG con questo metodo sono state 153.

In proposito, il Ministro ha richiamato l'attenzione riguardo alla circostanza che gli aborti con questa procedura, nelle Regioni che in questi ultimi anni hanno offerto questa opzione, siano diminuiti: il dato sembra

indicare che non c'è una pressante richiesta o una preferenza delle pazienti, anche laddove l'accesso all'IVG farmacologica è stato consentito.

3. Gli eventuali riflessi sulle valutazioni dell'AIFA

In relazione alle sollecitazioni emerse con riferimento alle sperimentazioni nazionali, il professor Rasi ha puntualizzato che in realtà non si tratta di vere e proprie sperimentazioni e che comunque, anche se depositate come tali, non sono entrate nella valutazione dell'AIFA perché non previste nel *dossier* autorizzativo. In particolare, l'AIFA può rivalutare un processo autorizzativo non alla luce di un dato sperimentale, ma in ragione di un *trial* autorizzato per motivi legislativi, 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 deve però essere segnalato prima del compimento della sperimentazione.

d) *Profili di sicurezza e pericolosità del farmaco*

In linea generale, come per tutti i farmaci, per eventi avversi si intendono gli eventi che possono essere attesi, perché si sono manifestati nella sperimentazione del farmaco e quindi sono descritti, e quelli che possono non essere attesi, in quanto si possono presentare improvvisamente con un peso clinico più o meno importante, compreso il fallimento di ciò per il quale viene utilizzato: nel caso in questione, il mancato aborto o l'aborto cosiddetto incompleto.

1. Gli eventi avversi e le complicanze legati al mifepristone (a) e alla prostaglandina (b)

Con riferimento al mifepristone (a), il professor Vittori ha affermato che le complicanze severe del primo farmaco sono rare, anche se in base a studi clinici riguardanti diversi metodi farmacologici per l'interruzione di gravidanza, viene sottolineata la difficoltà nella interpretazione dei dati sulle complicanze in ragione dei differenti protocolli adottati. Le maggiori complicazioni riguardano il sanguinamento con necessità di emostasi chirurgica, l'anemia con necessità di trasfusione, l'infezione, mentre non ci sono evidenze che l'aborto medico, confrontato con l'aborto chirurgico, sia fonte di un maggior rischio di problematiche riproduttive nelle gravidanze successive.

Al riguardo, come evidenziato dalla professoressa Morresi, nella letteratura scientifica è giudicata probabile la correlazione tra l'infezione da *Clostridium Sordellii* e l'uso di mifepristone, in quanto una possibilità – non confermata né smentita – è che il mifepristone alteri il sistema immunitario e favorisca così l'infezione da *Clostridium*.

D'altro canto, il professor Caputi ha reso noto che in base agli studi condotti sui dati forniti dall'OMS il 27 ottobre scorso, su circa 5 milioni di casi vi sono state circa 70 segnalazioni spontanee per infezione.

Quanto alla questione concernente l'incidenza degli eventi avversi, è emerso in primo luogo un problema legato al periodo di assunzione del farmaco RU486, laddove è stato riscontrato che il rischio di infezioni si colloca principalmente tra la settima e la nona settimana di gestazione. In particolare – ha evidenziato il professor Rasi – vi è una progressione geometrica e non lineare di tutti gli effetti dalla settima settimana di gestazione in poi: tale aspetto è stato quindi oggetto di attenta valutazione da parte del Consiglio di amministrazione dell'AIFA prima di vagliare l'immissione in commercio della specialità medicinale Mifegyne ai fini della definizione dei limiti temporali di utilizzo del farmaco RU486, quale inderogabile istanza di sicurezza.

In particolare – ha riferito il professor Pecorelli – era emerso che, nell'ambito delle sperimentazioni cliniche condotte da alcune Regioni in base alla vigente normativa in materia di importazione diretta, si era verificato un utilizzo assolutamente non coordinato, ma soltanto suggerito e limitato entro il 63° giorno dall'ultima mestruazione, vale a dire il termine massimo previsto dal foglietto illustrativo del Paese che aveva fornito il prodotto importato. Tuttavia, i dati relativi all'efficacia, provenienti in primo luogo dall'EMA testimoniavano come in tutto il mondo – dall'Organizzazione mondiale della sanità a qualsiasi altro Paese ed agenzia (l'EMA, in particolare) – non solo non fosse indicato un utilizzo del prodotto nei giorni successivi al 63° dopo l'ultima mestruazione, ma addirittura che il periodo compreso tra il 49° e il 63° giorno (vale a dire tra la settima e la nona settimana di gestazione) fosse quello in cui si manifesti la maggior parte dei cosiddetti eventi avversi gravi sopra descritti.

A fronte di ciò, come affermato dal professor Pecorelli, l'Agenzia si è preoccupata di svolgere quello che in ogni circostanza è il compito fondamentale, vale a dire, da un lato, garantire l'efficacia del farmaco, quindi in questo caso l'efficacia dell'atto abortivo; dall'altro, la sicurezza del farmaco, dal momento che l'AIFA è istituzionalmente deputata alla tutela della sicurezza del cittadino. Alla luce di tali risultanze, secondo cui le emorragie e le infezioni anche gravi (in letteratura si registrano anche casi di morte) si manifestano prevalentemente tra la settima e la nona settimana, oltre alla considerazione che in letteratura sono riportati casi di gravi eventi avversi per l'utilizzo del farmaco dopo le nove settimane, il Consiglio di amministrazione, su proposta del Presidente Pecorelli, ha deciso di limitarne l'uso entro le sette settimane. Del resto – ha precisato il professor Pecorelli – le sette settimane sono utilizzate come limite in gran parte dei Paesi europei aderenti all'EMA e anche in Svizzera, che non è aderente all'EMA.

Gli eventi avversi per quanto riguarda le prostaglandine (*b*) sono riconducibili sostanzialmente al sanguinamento e a dolori piuttosto importanti che si presentano soprattutto se si utilizzano nelle fasi più avanzate

della gestazione. In particolare, dal momento in cui si assume la prostaglandina, raramente un'ora dopo, più spesso tre ore dopo (34 per cento), cinque ore dopo (35 per cento) o 12 ore dopo (per la gran parte), comunque entro 12 ore, avviene, all'inizio, la dilatazione, poi l'emorragia e infine l'espulsione del prodotto del concepimento. La prostaglandina, inoltre, può provocare mal di testa, nausea, vomito e una serie di altri effetti collaterali sgradevoli dovuti all'azione farmacologica.

Riguardo alle modalità di somministrazione della prostaglandina è stato invece sottolineato dal professor Rasi il rischio infezione per uso intravaginale che, pertanto, ad avviso dell'AIFA, dovrebbe essere evitato, nonostante in alcuni Paesi l'uso del misoprostolo per via vaginale, ancorché non raccomandato, risulti tuttavia ammesso.

Anche il professor Caputi ha sottolineato che il pericolo di infezioni può essere neutralizzato mediante l'utilizzo del misoprostolo preferibilmente per via orale anziché vaginale. Nel corso del tempo inoltre - ha osservato - in base all'evoluzione delle metodologie impiegate, si è registrata una progressiva diminuzione del rischio di infezione pari al 90 per cento dei casi; i progressi nelle conoscenze del farmaco hanno consentito altresì un sensibile miglioramento nel prevenire l'insorgenza di infezioni.

Tra coloro che si sono soffermati sull'incidenza di effetti collaterali, il professor Viale ha, d'altra parte, affermato che la sintomatologia dell'aborto medico presenta profili di analogia con quella dell'aborto spontaneo per medesima epoca gestazionale, nel senso che può variare di intensità, ma non è tale da destare maggiore preoccupazione. A suo avviso, i sintomi sono assenti dopo la somministrazione della RU486 al primo giorno e sono determinati dalle prostaglandine. Gli effetti collaterali - principalmente nausea, vomito e diarrea - sono presenti in una piccola percentuale dei casi, mentre si verificano dolore e perdite ematiche al pari di ogni altro aborto spontaneo.

Il professor Fiala invece ha osservato che la circostanza che alcune pazienti possano trattenere tessuti non espulsi costituisce una situazione normale che non può essere a suo avviso fonte di alcuna infezione. Peraltro, grazie ai progressi registratisi sul piano clinico, a suo giudizio il rischio di infezione connesso all'emorragia può ritenersi assolutamente trascurabile e si può eventualmente procedere ad un'operazione di revisione chirurgica: tale intervento si è reso necessario in una ridotta percentuale dei casi, oscillante dal 2 al 5 per cento a seconda delle prassi mediche di riferimento. A tale riguardo, nel raffronto con gli aborti spontanei, è stato verificato che l'incidenza di infezioni, secondo studi condotti negli Stati Uniti, è pari all'1 per mille, che con la somministrazione di antibiotici è pari a 1 su 50.000 casi.

2. I casi di decesso a seguito dell'assunzione della RU486

Quanto ai casi di decesso riscontrati a seguito di assunzione di RU486, il professor Rasi, ha preliminarmente segnalato che 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).

In particolare, i casi di decesso documentati e documentabili sono 29, di cui 17 casi di decessi per uso abortivo del farmaco RU486. La professoressa Morresi ha infatti reso noto che 7 decessi sono attribuibili allo *shock* settico per infezione da *Clostridium Sordellii*, in probabile correlazione con l'uso del mifepristone (v. *supra*); 4 casi di decesso sono invece collegabili alla prassi di mancato ricovero ospedaliero in quanto le donne sono decedute in conseguenza di emorragia interna e massiva (di cui una connessa a gravidanza extrauterina non diagnosticata). A suo giudizio, si tratta di casi di decesso evitabili mediante ricovero ospedaliero, posto che tali casi hanno riguardato donne giovani con profilo di fragilità psicologica che ha portato a sottovalutare i sintomi: occorrerebbe invece non rimettere il vaglio della sintomatologia direttamente a carico delle pazienti, essendo preferibile sottoporle al monitoraggio intensivo di una struttura ospedaliera. Altri 6 decessi risulterebbero allo stato ancora non spiegati, mentre 2 casi sono riconducibili all'uso di sola prostaglandina.

Gli altri 12 decessi sono collegabili ad uso compassionevole, *off label*, del farmaco RU486, per la cura di particolari forme tumorali e di malattie depressive. Il professor Rasi ha infatti ricordato che molti farmaci nascono per un determinato utilizzo, ma poi l'uso clinico e gli studi successivi ne dimostrano la possibile utilità in altre circostanze. In considerazione del profilo farmacologico del mifepristone, in particolare, si ritiene che possa essere efficace per la cura di alcuni tumori ovarici e di alcune forme di depressione. Quanto alla mortalità, nel primo caso i decessi sono collegabili alla malattia tumorale, in quanto le sperimentazioni venivano condotte, per motivi etici, nelle fasi terminali della malattia; due casi hanno riguardato invece pazienti (tra cui anche una vittima di sesso maschile) affetti, rispettivamente, da depressione e meningioma. In questi casi – ha osservato il professor Rasi – si esula dai profili di sicurezza previsti per l'interruzione volontaria di gravidanza poiché il farmaco non viene assunto per le abituali indicazioni. Peraltro, a giudizio della professoressa Morresi, l'uso non abortivo del mifepristone deve essere comunque preso in considerazione ai fini della valutazione di profili di rischio per il suo utilizzo e di controindicazioni, a prescindere dall'uso specifico.

3. La stima della mortalità

Riguardo alla stima della mortalità, sono intervenuti sia il professor Rasi che la professoressa Morresi, i quali hanno richiamato gli studi segnalati sul *New England Journal of Medicine* del 2005, secondo cui, mettendo a confronto il dato di mortalità per aborto medico con quello per aborto chirurgico in relazione alle corrispondenti settimane di gravidanza, ne è conseguito che, considerando le medesime età gestazionali, la mortalità per aborto medico è 10 volte superiore a quella per aborto chirurgico.

Tuttavia la professoressa Morresi ha evidenziato come risultati assolutamente difficoltoso riuscire ad acquisire dati, molto spesso incompleti, re-

lativamente ai casi di decesso, tanto che nell'ambito della letteratura scientifica è tuttora aperto un dibattito volto ad una revisione dei criteri di efficacia del metodo chimico, specialmente nella prospettiva di stilare stime di confronto con il metodo chirurgico più puntuali. In particolare, dal 1988 al 1997, negli Stati Uniti, 25 morti materne sono state attribuite ad infezioni dopo aborto chirurgico, su un totale di oltre 13 milioni di interventi, mentre dal 2001 al 2005 risultano 5 morti materne per infezioni da *Clostridium Sordellii* dopo aborto medico, a fronte di 460.000 interruzioni per via farmacologica.

4. Il confronto tra il trattamento farmacologico e il metodo chirurgico

Durante le audizioni, i soggetti auditi sono stati sollecitati a fornire maggiori ragguagli in merito al confronto tra aborto farmacologico e aborto chirurgico, proprio alla luce della sussistenza di eventi avversi o di specifiche controindicazioni.

In particolare, ad avviso del professor Rasi, 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: ci si riferisce nello specifico ai 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 definiscono il campo di applicazione di tale pratica e rappresentano le controindicazioni rispetto all'aborto chirurgico.

In questo senso, del resto, come evidenziato dal professor Pecorelli, l'aborto farmacologico è una metodologia alternativa di aborto, la quale - già sufficientemente studiata in letteratura ed utilizzata nel mondo da circa 2 milioni e 400.000 persone - non costituisce di per sé una tecnica migliore rispetto a quella dell'interruzione per via chirurgica, sebbene possano esistere differenze sostanziali tra queste due tecniche. Ad esempio, con l'assunzione del primo farmaco si innesta un processo di non ritorno, perché si va incontro non solo all'interruzione della gravidanza, ma anche, dato e concesso che possa fallire il tentativo di aborto, ad effetti teratogeni importanti e imprevedibili che possono essere dati dal farmaco stesso e che quindi impongono eticamente un'interruzione.

Al riguardo, occorre considerare che l'atto farmacologico si articola in un percorso temporale piuttosto lungo, quasi mai inferiore ai tre giorni e che vi sono implicazioni estremamente importanti dal punto di vista psicologico sulla donna che ha deciso di seguire questo difficile e doloroso percorso. Si rende pertanto necessario fornire spiegazioni chiare da parte del medico, (v. *infra* sul consenso informato) non per convincere la paziente che una tecnica sia migliore di un'altra, ma perché la donna sia pienamente consapevole dell'intero processo farmacologico. Sussistono in particolare scelte di opportunità dal punto di vista tecnico-clinico riguardo ai casi in precedenza menzionati per i quali sicuramente l'aborto di tipo

farmacologico è preferibile a quello chirurgico, ovvero nel caso di donne per le quali l'anestesia è controindicata o nelle quali in precedenti interventi è stato visto che possono esistere problemi legati ad una pratica di tipo anestesilogico-chirurgico. Restano tuttavia le scelte dettate dai desideri della donna, tenuto conto che ad esempio alcune donne hanno timore dell'intervento chirurgico o dell'anestesia.

Per quanto riguarda la percentuale di interruzioni farmacologiche rispetto al totale, il professor Fiala ha osservato che la statistica temporale indica che in alcuni Paesi l'evoluzione è stata molto lenta, in altri, invece, più rapida. Ad ogni modo, su scala globale, circa il 50-60 per cento delle donne risulta che abbiano optato per il metodo farmacologico.

5. Necessità di successivi interventi di revisione chirurgica

Con riferimento alle stime di efficacia del trattamento farmacologico e alla successiva necessità di revisione chirurgica ha riferito il professor Caputi, richiamando gli studi condotti nell'ambito della procedura di *referral* presso l'EMEA: in particolare, quando il mifepristone è associato al gemeprost, il trattamento ha funzionato nel 95 per cento dei casi, mentre gli insuccessi terapeutici oscillano dall'1 all'1,4 per cento per l'aborto parziale con espulsione e dallo zero all'1,5 per cento per il totale non funzionamento: le percentuali di fallimento, tuttavia, non superano mai il 4,6 per cento.

Quanto ai dati riportati dal professor Fiala, il metodo farmacologico ha un'efficacia che va dall'85 all'89 per cento, mentre il successivo intervento di revisione chirurgica si è reso necessario in una percentuale di casi che oscilla dal 2 al 5 per cento, a seconda delle prassi sanitarie.

Con particolare riferimento ai dati acquisiti riguardo alla sperimentazione condotta presso l'ospedale Sant'Anna di Torino, risulta che nel 5,5 per cento dei casi si è reso necessario ricorrere alla revisione chirurgica.

e) *Profili riguardanti la compatibilità con la legge n. 194 del 1978*

Uno dei profili cruciali del dibattito ha riguardato la verifica di compatibilità e di coerenza con i principi e i parametri di sicurezza posti dalla legge n. 194 del 1978, recante disposizioni in materia di interruzione volontaria della gravidanza. In particolare, come precisato dall'avvocato Salvatore, nell'ambito della direttiva comunitaria che regola le procedure di mutuo riconoscimento per i farmaci, la 2001/83/CE, si prevede un'apposita clausola di salvaguardia all'articolo 4, paragrafo 4, secondo cui la normativa comunitaria non osta all'applicazione delle legislazioni nazionali recanti limiti o divieti alla vendita, alla fornitura o all'uso di medicinali a fini contraccettivi o abortivi per i medicinali utilizzati a fini contraccettivi o abortivi.

1. Le garanzie di ospedalizzazione

In questo quadro, il Ministro Sacconi, nel corso della sua audizione, ha tenuto a precisare che nel caso della RU486 le questioni tecniche, cioè le modalità di somministrazione, la sorveglianza su eventi avversi ed effetti collaterali, i dati epidemiologici e il *follow up*, sono strettamente intrecciate alla questione politica fondamentale, cioè il rispetto della legge n. 194 del 1978; per tale disciplina normativa, l'aborto legalmente praticato dovrebbe avere sempre natura «*terapeutica*», nei confronti della salute materna minacciata, anche in base alla nota sentenza n. 27 del 1975 della Corte costituzionale.

Al riguardo, ha posto rilevanti interrogativi sui profili etici il professor Casavola, il quale ha sollecitato una riflessione riguardo ai rapporti tra l'introduzione del trattamento farmacologico con l'impianto normativo della legge n. 194 del 1978, con particolare riferimento ai possibili riflessi della disponibilità di una metodica clinicamente meno invasiva con la finalità della citata legge, che è quella di prevenire il ricorso a pratiche abortive.

Anche il Ministro ha sottolineato l'esigenza di verificare la congruità del farmaco con l'attuale normativa di cui alla citata legge n. 194 del 1978, ponendo una particolare forma di attenzione per quanto riguarda il rispetto della settimana di riflessione, l'effettiva possibilità che l'espulsione non avvenga in ambito ospedaliero, la maggiore o minore efficacia del metodo: in questo senso – ha ricordato – il già menzionato parere del CSS del 18 marzo 2004 si fonda sulla comparazione tra i due diversi metodi sul piano della sicurezza. Sul punto, anche il professor Casavola ha avuto modo di segnalare l'opportunità di un'attenta riflessione sulla valenza inderogabile oppure meramente precauzionale del ricovero ospedaliero.

In linea generale, quanto alle prassi applicative, il Ministro Sacconi ha preliminarmente osservato come il metodo chimico, in tutti i Paesi in cui è stato introdotto, presenti uno scarto tra l'uso stabilito nei protocolli e l'uso reale, la prassi medica concreta. Questo perché essendo una procedura lunga, soggetta a più verifiche, e affidata in gran parte alla paziente, è difficilmente aderente a uno *standard* tipico. Gli stessi problemi ne rendono complicato un efficiente monitoraggio, per esempio per quanto riguarda il momento effettivo dell'aborto, cioè l'espulsione dell'embrione, e anche il *follow up*. Le stime di perdita dei dati riferiti al *follow up* delle pazienti, nei Paesi europei che offrono dati in tal senso, oscilla tra il 20 e il 30 per cento.

Con particolare riferimento ai profili di compatibilità con la legge n. 194 del 1978 in merito al regime di ricovero ospedaliero, il professor Rasi ha precisato che l'Agenzia, in base al suo perimetro di azione, 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.

Sul punto si è soffermato anche il professor Pecorelli, il quale ha tenuto a sottolineare che – proprio al fine di superare le molteplici differenze tra le diverse definizioni di ricovero esistenti tra le varie realtà regionali – vi è un aspetto comune a tutte le realtà sanitarie del Paese, ovverosia che, nel momento in cui si accetta una persona, si apre una procedura di ricovero, la quale viene chiusa al termine del percorso terapeutico. Per tali motivi l'AIFA ha disposto che il percorso debba svolgersi tutto in regime di ricovero: la cosiddetta presa in carico da parte del servizio inizia dal momento in cui la paziente è entrata in ospedale ed è stata registrata con il suo certificato, di almeno sette giorni di validità, di interruzione e fino al momento in cui non è avvenuta l'espulsione del prodotto del concepimento, il servizio ne è responsabile.

Per quanto riguarda il percorso clinico – ha aggiunto il professor Pecorelli – nel rispetto della legge n. 194 del 1978, la menzionata delibera AIFA ha ammesso il farmaco soltanto come fascia H, ovverosia a dispensazione ospedaliera, prevedendone l'assunzione in ospedale o in struttura sanitaria prevista dalla normativa e di fronte al medico, che deve accertarsi che la paziente ingoi la compressa.

Con riferimento alle garanzie di ospedalizzazione, il professor Fiala ha reso noto che in nessun Paese è prevista la necessità di tre giorni di ricovero ordinario, in quanto il trattamento farmacologico avviene per lo più in ambito ambulatoriale, oppure nella formula del *day hospital*. Tuttavia, a suo giudizio, l'assunzione del mifepristone è il vero «*point of no return*», che deve avvenire in ospedale, laddove invece la prostaglandina può essere assunta anche a domicilio (v. *infra*).

Al riguardo, l'assessore Artesio ha fatto presente che nell'ambito della sperimentazione clinica effettuata presso l'ospedale S. Anna di Torino (v. *supra*), i primi 26 casi sono stati effettuati in regime di *day hospital* terapeutico, mentre le restanti pazienti, in base alle nuove prescrizioni ministeriali che modificavano il protocollo clinico, sono state trattate in regime di ricovero ordinario: per alcune di esse il ricovero si è protratto oltre il terzo giorno.

2. La sorveglianza degli eventi avversi dopo l'assunzione della prostaglandina

Il professor Pecorelli ha avuto modo di precisare che, alla luce delle differenze nel processo abortivo nei vari Paesi, in molti di essi si manifestano più effetti collaterali riconducibili al fatto che l'aborto avviene a domicilio. Infatti, proprio sulla pericolosità degli eventi avversi dopo l'assunzione della prostaglandina si è concentrata l'attenzione dell'AIFA per quanto riguarda la salvaguardia della salute della donna. In particolare è stato ritenuto fondamentale che tali eventi – che come *supra* sottolineato avvengono nelle 3-12 ore successive all'assunzione della prostaglandina – siano seguiti nel loro processo dal servizio ostetrico-ginecologico. Pertanto, sulla base dei dati forniti dalla EMEA, dai rapporti periodici di ag-

giornamento sulla sicurezza dei farmaci (PSUR), dalla CTS e dalla farmacovigilanza interna, il Consiglio di amministrazione ha ritenuto fosse necessario specificare nella delibera del 30 luglio 2009 che il percorso di espulsione del prodotto del concepimento fosse seguito all'interno di quella che la legge n. 194 del 1978 definisce «struttura sanitaria», sia essa pubblica o privata accreditata dalla Regione. La citata legge prevede altresì che l'aborto possa avvenire anche all'interno di poliambulatori che siano strutturalmente collegati con la struttura sanitaria, cioè con l'ospedale.

A questo riguardo, il professor Pecorelli ha rammentato, in una positiva logica di collaborazione tra un organismo tecnico scientifico ed un organo politico, di aver rappresentato al Ministro Sacconi l'esigenza che la parte del percorso che riguarda l'espulsione debba avvenire all'interno della struttura ospedaliera. Infatti, come organo tecnico e non politico, l'AIFA è deputata al controllo e alla salvaguardia della salute, salvaguardia assicurata – come peraltro evidenziato nell'ambito dell'intera letteratura mondiale – soltanto dal fatto che la donna sia sotto stretta osservazione dal momento in cui utilizza la prostaglandina al momento in cui si verifica l'espulsione. Se non avviene questo cosiddetto monitoraggio intensivo, possono verificarsi tutti gli eventi avversi sopra descritti.

3. Il consenso informato

Ai sensi delle disposizioni di cui alla legge n. 194 del 1978 sul consenso informato, il Consiglio di amministrazione dell'AIFA, nella prospettiva di garantire pienamente la salute della donna, nella delibera del 30 luglio 2009, ha previsto l'obbligo di una dettagliata informativa sulla procedura farmacologica, disponendo in particolare che la donna debba essere informata su tutto ciò che vi è di possibile e di alternativo (quale l'intervento chirurgico della gravidanza), nonché in merito a tutti gli eventi avversi. In particolare – come evidenziato dal professor Pecorelli – occorre illustrare alla donna l'intero percorso, poiché, assumendo la prostaglandina, per almeno il 74 per cento delle pazienti si manifestano dolori che possono essere alleviati da presidi farmacologici, i quali non possono che avvenire all'interno di una struttura sanitaria.

Al riguardo, la professoressa Morresi ha segnalato l'esigenza che, nell'ambito del consenso informato, sia data opportuna informativa riguardo al dato concernente il tasso di mortalità (v. *supra*), tenuto conto che per quanto riguarda l'aborto chimico, esso è pari a 1 su 100.000, mentre, ove paragonato a quello per la stessa età gestazionale, relativamente all'aborto chirurgico è pari a 1 su 1 milione.

Tra gli interrogativi suscitati dal professor Casavola, residua la preoccupazione che, sebbene il consenso informato abbia perso i caratteri di una mera formula rituale, la finalità di rendere la donna pienamente consapevole delle sue scelte e valutazioni sia in realtà parzialmente soddi-

sfatta in ragione delle evidenti asimmetrie nel patrimonio di conoscenze che sussistono tra il medico e la paziente.

4. L'accertamento dell'evento interruttivo

Strettamente connessa alle disposizioni di cui alla legge n. 194 del 1978 in materia di sorveglianza è la questione riguardante l'accertamento dell'evento interruttivo della gravidanza, se all'atto della somministrazione del farmaco o dell'avvenuto svuotamento del materiale del concepimento dall'utero. Sull'argomento il professor Rasi ha fatto presente che i ginecologi si stanno orientando nel valutare l'evento interruttivo in relazione alla verifica dell'avvenuta espulsione del feto attraverso indagine ecografica: modalità verso cui a suo giudizio si orienteranno anche le Regioni e gli altri soggetti competenti. Come sottolineato dal professor Pecorelli, l'accertamento dell'interruzione della gravidanza diventa un atto fondamentale per i medici del servizio ostetrico-ginecologico delle strutture sanitarie interessate, come prevede la legge n. 194 del 1978, poiché elevato è il pericolo di malformazioni in caso di continuazione della gestazione. Infatti, dall'ultimo PSUR sulla farmacovigilanza, sono stati segnalati numerosissimi casi di malformazioni (maggiori se l'embrione, e quindi poi il feto, è di sesso femminile) legati all'utilizzo di uno o di entrambi i farmaci (cioè sia del mifepristone che della successiva prostaglandina) nei casi in cui l'aborto non sia avvenuto, proseguendo quindi la gravidanza. Tale circostanza pertanto pone un problema di indubbia rilevanza in merito alla salvaguardia assoluta della salute, compresa quella del nascituro.

f) *Impiego di prostaglandine nel percorso di aborto farmacologico*

1. Le tipologie di prostaglandine

Riguardo al quesito concernente l'utilizzo di prostaglandina come secondo farmaco, si è appreso che ne esistono di due tipologie: il gemeprost, che va sotto il nome di Cervidil e che è di uso ospedaliero corrente, e il misoprostolo, chiamato Cytotec, che da alcuni studi sembrerebbe essere migliore del gemeprost dal punto di vista non tanto degli effetti collaterali, quanto dell'efficacia, purché assunto entro le sette settimane. Il misoprostolo, o Cytotec, a differenza del gemeprost, non è indicato tra i farmaci da utilizzare per l'interruzione di gravidanza, poiché non è in commercio in molti Paesi, dal momento che potrebbe essere utilizzato, oltre che per curare l'ulcera gastrica e le emorragie uterine *post* parto, anche per finalità abortive. Gli studi clinici, però, dimostrano che il misoprostolo, a parte il prezzo inferiore, sembrerebbe essere più efficace, mentre il gemeprost sarebbe percentualmente meno vantaggioso, ancorché non abbia un profilo di totale inefficacia.

2. L'applicazione della legge n. 94 del 1998, cosiddetta «legge Di Bella»

L'esistenza di una duplice tipologia di prostaglandina ha reso necessario soffermarsi sui contenuti normativi delle due leggi che regolano l'accesso ai farmaci per i quali non vi sia indicazione, segnatamente la legge n. 648 del 1996 e la legge n. 94 del 1998, altresì conosciuta come «legge Di Bella». Al riguardo, il professor Rasi ha precisato che, nel caso del misoprostolo, non si può applicare la legge n. 648 del 1996 perché sarebbe necessario un *iter* autorizzativo specifico, per inserire nell'elenco anche il misoprostolo. Per ora non si ravvisano ragioni per avviarlo, poiché esiste un altro farmaco, che è appunto il gemeprost, indicato per il caso di interruzione farmacologica.

La raccomandazione, tuttavia, è quella di utilizzare il misoprostolo, così come indica l'RCP (riassunto delle caratteristiche del prodotto) dell'EMA; quindi, pur non essendo impossibile utilizzare anche l'altro medicinale, quest'ultimo risulta essere migliore e dunque nel foglietto illustrativo sarà recepito pedissequamente quello che in sede europea è stato indicato dall'EMA.

La disponibilità di questo farmaco costituisce tuttavia un'ulteriore limitazione, poiché esso può essere prescritto solo in base alla legge Di Bella e sotto la responsabilità del medico, previo consenso informato alla donna in merito all'utilizzazione di quel farmaco fuori dalle indicazioni previste. Un ulteriore *addendum* legislativo è stato previsto nella legge finanziaria 2007 laddove si 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 occorre l'avvio in fase di sperimentazione numero due, problema tuttavia non sussistente per il misoprostolo che per l'appunto è un farmaco su cui esistono studi clinici ben oltre la fase due.

CONCLUSIONI

Con l'audizione dell'avvocato Salvatore, direttore del *Legal Sector* dell'EMA, si è definito più precisamente il quadro delle competenze regolatorie e normative.

Ogni Stato membro a cui viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco, da parte dell'azienda produttrice titolare di tale autorizzazione, rilasciata da un altro Stato membro, in base alla procedura di mutuo riconoscimento è obbligato a riconoscerne l'efficacia, salvo sollevare problemi di farmacovigilanza che avvierebbero una nuova procedura arbitrale dinanzi all'EMA.

È comunque possibile in qualsiasi momento per ogni Stato membro della UE aprire una trattativa decentrata ed una richiesta di arbitrato all'EMA.

A tale riguardo, si ricorda che la specialità medicinale Mifegyne non è stata oggetto di una procedura centralizzata, bensì di una procedura decentrata di mutuo riconoscimento in quanto l'EMA è stata adita nell'ambito di una fase di carattere arbitrale sollevata dalla Francia.

Al tempo stesso, in base all'articolo 4, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, relativo ai farmaci contraccettivi e abortivi, sussiste per lo Stato membro l'obbligo di riconoscere l'autorizzazione previa verifica di compatibilità con la legislazione nazionale vigente, ove recante divieti o limitazioni all'uso di farmaci contraccettivi e abortivi.

È evidente che la *ratio* della disciplina ora esposta è il rispetto delle normative nazionali in tema di interruzione volontaria di gravidanza o contraccezione. Gli ordinamenti interni possono prevedere particolari indicazioni restrittive, come nel caso italiano, che all'articolo 8 della legge n. 194 del 1978 prevede che l'IVG possa avvenire esclusivamente in ambito ospedaliero, in strutture espressamente indicate dalla stessa legge.

In particolare l'avvocato Salvatore ha spiegato che l'AIFA, come l'EMA, sono organi tecnici che dipendono rispettivamente dalle leggi dello Stato italiano nel primo caso e dalla Commissione europea nel secondo. Non può essere quindi solo l'organo tecnico a disciplinare la congruità normativa, bensì in primo luogo l'autorità competente, con particolare riferimento al Governo. Le valutazioni di compatibilità normativa avrebbero dovuto essere richieste agli organi competenti prima della delibera di immissione in commercio, come in analoghe situazioni precedenti si è sempre verificato.

Si conferma, da tutte le audizioni, come l'uso del farmaco in questione, pur nella difformità dei protocolli, delinei una procedura di IVG farmacologica che si articola in diverse fasi, con un'estrema variabilità riguardo ai tempi e alle modalità con cui l'espulsione e lo svuotamento della cavità uterina vengono completati. Perché l'IVG con la RU486 sia ricondotta all'interno delle limitazioni previste dalla normativa italiana, essa deve avvenire, in ogni sua fase, fino a completamento della procedura, all'interno di una delle strutture indicate dall'articolo 8 della citata legge n. 194 del 1978.

Per quanto riguarda i profili di sicurezza vanno ricordati in primo luogo i due pareri del CSS. Nel primo, del 18 marzo 2004, si afferma che *«i rischi connessi all'interruzione farmacologica della gravidanza si possono considerare equivalenti alla interruzione chirurgica solo se l'interruzione di gravidanza avviene in ambito ospedaliero»*, e tra le motivazioni addotte si citano *«la non prevedibilità del momento in cui avviene l'aborto»* e *«il rispetto della legislazione vigente che prevede che l'aborto avvenga in ambito ospedaliero»*.

Il secondo parere, espresso il 20 dicembre 2005, stabilisce che *«l'associazione di mifepristone e misoprostolo deve essere somministrata in ospedale pubblico o in altra struttura prevista dalla predetta legge e la donna deve essere ivi trattenuta fino ad aborto avvenuto»*.

Dall'audizione della professoressa Morresi, inoltre, si evince altresì che le cause di alcuni decessi sono inerenti alle modalità di assunzione

del farmaco in *day hospital*, che affidano la valutazione della sintomatologia e dei rischi conseguenti direttamente alla competenza della paziente, senza il livello di vigilanza sanitaria garantita dalla presenza di personale medico specializzato.

L'eventuale rientro a domicilio prima del completamento della procedura abortiva da parte della paziente (sia nel caso di ricovero in *day hospital* che per dimissioni volontarie), crea un serio ostacolo al monitoraggio di eventi avversi ed effetti collaterali.

Come emerso dall'audizione del professor Vittori, sarebbe poi necessario chiarire i profili di responsabilità medica in merito all'eventuale scelta del misoprostolo come prostaglandina, il cui uso come abortivo è *off label*, e sulle modalità di informazione alle donne che eventualmente firmassero le dimissioni volontarie prima del completamento della procedura abortiva. La prostaglandina già in commercio in Italia per uso abortivo è il gemeprost, e quindi non è giustificato il ricorso al misoprostolo mediante il richiamo alla legge «Di Bella», n. 94 del 1998, che in questo caso sarebbe impropriamente utilizzata.

A sostegno delle argomentazioni fin qui esposte, si evidenzia che il professor Casavola, pur avendo chiarito che il Comitato nazionale per la bioetica non è stato sinora investito del compito di elaborare uno studio sul tema della RU486, ha posto l'accento su una serie di elementi di forte incertezza.

In primo luogo, emergono seri interrogativi in merito alla scelta da parte della donna, interrogativi che impongono il rispetto di un consenso pienamente informato, chiaro ed inequivoco, che, peraltro, dovrebbe essere ribadito in modo cogente nelle linee guida ministeriali.

Inoltre, per quanto si possa sostenere che il farmaco in questione risulta non solo noto, ma diffuso in altri Paesi da molti anni, non si deve sottovalutare che ciascuno Stato resta libero di decidere, sulla base della propria legislazione e nel rispetto dei propri costumi.

Lo stesso professor Casavola ha sottolineato altresì la questione riguardante se e in quale misura sia alterato dalla metodica dell'aborto chimico l'impianto della legge n. 194 del 1978 perché, nell'ambito di quelle che sono le ricadute nell'immaginario collettivo di ogni prodotto del progresso scientifico, potrebbe apparire più invogliante l'assunzione di una pillola rispetto alla complessità derivante dalla metodica dell'aborto chirurgico.

Infine, è necessario riconsiderare i profili problematici legati all'obiezione di coscienza non solo del medico, ma anche di tutto il personale sanitario ed esercente le attività ausiliarie, in linea con quanto previsto dall'articolo 9 della legge n. 194 del 1978; infatti, se, da un lato, essa può valere come non condivisione della pratica sociale dell'aborto, dall'altro lato, può generare l'abbandono della madre ad una scelta solitaria e non tempestivamente controllata.

PROPOSTE

Poiché la procedura di immissione in commercio della specialità Mifegyne per mutuo riconoscimento fin qui seguita dall'AIFA non ha previsto la verifica della compatibilità con la normativa vigente, la Commissione Igiene e sanità propone di sospendere tale procedura per chiedere ed acquisire il parere del Ministro competente in materia, consentendo, ove si ritenga necessario, di riavviare la procedura dall'inizio.

Il parere della Commissione per quanto riguarda sia la compatibilità con la normativa vigente che i profili di sicurezza è, come peraltro indicato dai due pareri del CSS, che l'intera procedura abortiva, nelle sue diverse fasi, sia effettuata in regime di ricovero ordinario.

La Commissione suggerisce inoltre di verificare l'esistenza di studi per superiorità del metodo farmacologico o studi di non inferiorità, al fine di ottemperare all'articolo 15 della citata legge n. 194 del 1978, nel quale si prevede la possibilità di ricorrere all'uso *«di tecniche più moderne, più rispettose dell'integrità fisica e psichica della donna e meno rischiose per l'interruzione della gravidanza»*.

Rispetto ai dubbi sui decessi a seguito di assunzione di RU486 o delle prostaglandine associate, e di fronte alle difficoltà di disporre di dati certi, si auspica una richiesta di arbitrato che riapra la discussione di merito sul rapporto rischi-benefici e ponga in essere una nuova istruttoria e deliberazione dell'EMA.