



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA QUALITA'

Via Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

Ministero della Salute

DGPROG

0009503-P-18/03/2010



64608853

Agli Assessorati alla Sanità delle
Regioni e delle Province Autonome di
Trento e di Bolzano
LORO SEDI

p.c. Alla Federazione Nazionale degli
Ordini dei Medici Chirurghi e degli
Odontoiatri

Alla Federazione degli
Ordini dei Farmacisti Italiani

Alla Federazione Nazionale dei
Collegi delle Ostetriche
LORO SEDI

Oggetto: Notifica del parere espresso in data 18 marzo 2010 dal Consiglio Superiore di Sanità in materia di farmaco RU-486

In allegato alla presente si trasmette copia del parere datato 18 marzo 2010 in materia di farmaco RU-48, reso dal C.S.S. in merito a:

- *modalità di impiego di tale farmaco nel rispetto della legge 194 del 1978;*
- *opportunità di stilare linee guida che rendano uniformi i livelli di sicurezza di tale farmaco a livello nazionale;*
- *definizione di "ricovero" anche in relazione alla determina dell'AIFA.*

Il Consiglio Superiore di Sanità, sulla scorta di articolate considerazioni che hanno tenuto conto dei diversi profili valutativi, da tenere contestualmente presenti, di carattere sia medico che giuridico, ha espresso il suo parere tecnico scientifico, ed ha concluso nel senso:

- di ritenere "necessario, al fine di garantire il rispetto della legge 194/78 su tutto il territorio nazionale, che il percorso dell'interruzione volontaria di gravidanza medica avvenga in regime di ricovero ordinario fino alla verifica della completa espulsione del prodotto del concepimento";

- di raccomandare altresì che, sulla base delle considerazioni riportate nel medesimo parere, "vengano stilate e concordate linee di indirizzo da formulare sulla base dell'elaborazione dei dati in materia di IVG medica e chirurgica e della loro comparazione".

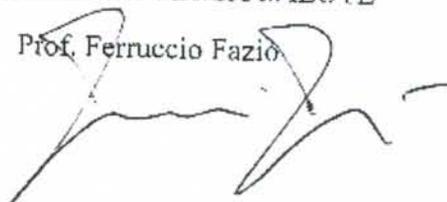
A tale riguardo, si invitano codesti Assessorati a fornire assicurazione allo scrivente Ministero della salute che, nell'utilizzo del farmaco RU-486, nell'ambito dell'applicazione dell'articolo 8 della legge 194/78, le strutture ospedaliere operanti sul territorio di rispettiva competenza adegueranno la propria prassi assistenziale all'indirizzo tecnico scientifico espresso dal Consiglio Superiore di Sanità, con particolare riferimento al ricorso al regime di ricovero ospedaliero ordinario fino alla verifica della completa espulsione del prodotto del concepimento.

Si evidenzia come tale modalità di erogazione della prestazione sanitaria in questione sia ritenuta dal C.S.S. indispensabile al fine di garantire contestualmente la tutela della sfera fisica e psichica della gestante ed il rispetto delle disposizioni della legge 194/78.

In merito alla raccomandazione espressa dal C.S.S. di formulare linee di indirizzo sulla materia di che trattasi, sulla base dei dati in materia di IVG medica e chirurgica e della loro comparazione, questo Ministero adotterà le necessarie iniziative di monitoraggio e valutazione.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Prof. Ferruccio Fazio





Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ
SESSIONE XLVII

Seduta del 18 marzo 2010

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ
ASSEMBLEA GENERALE

Vista la richiesta del 24 febbraio 2010 con la quale il Ministro, con riferimento alla recente autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco mifepristone (RU 486) da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha chiesto il parere del Consiglio Superiore di Sanità in merito a:

- modalità di impiego di tale farmaco nel rispetto della legge 194 del 1978;
- opportunità di stilare linee guida che rendano uniformi i livelli di sicurezza di tale farmaco a livello nazionale;
- definizione di "ricovero" anche in relazione alla determina dell'AIFA;

Vista la determinazione AIFA n.1460 del 24 novembre 2009 "Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano "Mifegyne" che, all'art. 3 (vincoli del percorso di utilizzo), prevede "L'impiego del farmaco deve trovare applicazione nel rigoroso rispetto dei precetti normativi previsti dalla Legge 22 maggio 1978, n. 194 a garanzia e a tutela della salute della donna; in particolare deve essere garantito il ricovero in una delle strutture sanitarie individuate dall'art.8 della citata Legge 194/78 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 dei dati disponibili di Farmacovigilanza nonché della bibliografia disponibile, che avvertono sui rischi teratogeni connessi alla possibilità del fallimento di 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. È rimesso alle autorità competenti, nell'ambito delle proprie funzioni, di assicurare che le modalità di utilizzo della specialità mifegyne ottemperino alla normativa vigente in materia di interruzione volontaria di gravidanza e alle disposizioni di cui sopra";

Vista la legge 22 maggio 1978, n. 194 "Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza" e, in particolare, l'art.8 che prevede che l'interruzione della gravidanza sia praticata da un medico del servizio ostetrico-ginecologico "presso un ospedale generale tra quelli indicati nell'articolo 20 della legge



12 febbraio 1968, numero 132, il quale verifica anche l'inesistenza di controindicazioni sanitarie" o presso gli ospedali pubblici specializzati, gli istituti ed enti di cui alla medesima e al decreto del Presidente della Repubblica 18 giugno 1958, n. 754, o, nei primi novanta giorni l'interruzione della gravidanza, anche presso case di cura autorizzate dalla Regione, "fornite di requisiti igienico-sanitari e di adeguati servizi ostetrico-ginecologici" o presso poliambulatori pubblici adeguatamente attrezzati, funzionalmente collegati agli ospedali ed autorizzati dalla Regione. ...omissis...;

Visto l'art. 3, comma 1 della Legge 8 aprile 1998, n. 94 che dispone che "... omissis...il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità";

Visto il D.lgs 24 aprile 2006, n. 219 "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE" e in particolare l'art. 92 (Medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili), comma 1 che stabilisce "I medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero sono i medicinali che, per le caratteristiche farmacologiche, o per innovatività, per modalità di somministrazione o per altri motivi di tutela della salute pubblica, non possono essere utilizzati in condizioni di sufficiente sicurezza al di fuori di strutture ospedaliere";

Visto l'art. 3 della Legge costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3 "Modifiche al titolo V della parte seconda della Costituzione" che individua la tutela della salute fra le materie di legislazione concorrente, per le quali spetta alle Regioni la potestà legislativa e riserva allo Stato la determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale;

Premesso che il Consiglio Superiore di Sanità si è precedentemente espresso sul tema dell'aborto farmacologico e, in particolare:

- nella seduta del 18 marzo 2004 il Consiglio in merito al quesito circa "Sperimentazione clinica: interruzione volontaria di gravidanza (IVG) con Mifepristone (RU 486) e Misoprostolo. Richiesta di parere sulle garanzie di tutela, contro i potenziali rischi da interruzione di gravidanza, al di fuori delle strutture sanitarie, ai fini della compatibilità giuridica con le disposizioni della legge n. 194 del 1978, con particolare riguardo all'articolo 8" esprimeva parere favorevole circa la legittimità della sperimentazione, in conformità all'art.8 della Legge 194/78, solo nel caso in cui la stessa si fosse svolta in ambito ospedaliero;
- nella seduta del 20 dicembre 2005 l'Assemblea Generale cui erano stati sottoposti quesiti relativi alla sperimentazione del farmaco RU 486, per l'interruzione di gravidanza, riteneva che l'introduzione e l'impiego in Italia del medicinale non potessero essere in conflitto con la specifica disciplina prevista dalla Legge 194/78 e che il farmaco, in associazione con misoprostolo, dovesse essere somministrato in ospedale pubblico o in altra struttura prevista dalla stessa Legge, in regime di ricovero fino ad aborto avvenuto;
- nella seduta del 4 marzo 2008 l'Assemblea Generale in merito alla richiesta di parere del Ministro pro tempore "sulle modalità di impiego del farmaco RU 486 nel pieno rispetto della legge 194 del 1978 in relazione all'imminente registrazione e



commercializzazione di tale farmaco, anche sulla base di quanto osservato dal Direttore dell'Agenzia Italiana del farmaco" aveva ritenuto opportuno sospendere l'espressione del parere in attesa che si concludesse l'iter autorizzativo da parte dell'AIFA;

Preso atto delle risultanze del lavoro svolto dal Comitato di Presidenza e dal Gruppo di lavoro *ad hoc* istituito in merito all'uso del farmaco RU 486;

Sentito il relatore prof. Garaci;

Considerato che, dopo un approfondito esame della problematica, anche attraverso l'analisi della letteratura scientifica (all. 1), si è evidenziato quanto segue:

1. dati scientifici:

- nella maggior parte dei casi si tratta di studi osservazionali e, pertanto, mancano i gruppi di controllo;
- i dati relativi all'IVG farmacologica e chirurgica non risultano confrontabili;
- i dati non sono omogenei e i risultati sono estremamente difformi soprattutto per quanto riguarda efficacia ed eventi avversi; purtuttavia, emergerebbe un profilo di sicurezza inferiore dell'IVG farmacologica rispetto a quello dell'IVG chirurgica;
- i decessi non sono chiaramente attribuibili all'uso del farmaco così come non è stabilito il rapporto di causa/effetto; purtuttavia, è doveroso tenerne conto;

2. aspetti gestionali e operativi:

- non risultano essere state messe a punto procedure standard relative ad un percorso assistenziale per IVG medica né risultano applicabili *tout court* quelle già definite per l'IVG chirurgica;
- il misoprostolo orale non presenta un'indicazione per l'aborto medico, nonostante sia approvato a livello europeo in associazione al mifepristone in questa indicazione; l'uso del misoprostolo orale si configura, quindi, come utilizzo *off-label*, per il quale sono necessarie un'esauritiva informazione e l'acquisizione del consenso scritto della donna;
- è indispensabile fornire un'adeguata informazione sulle tecniche di interruzione volontaria della gravidanza di tipo medico e chirurgico, sui relativi rischi e sulle possibili complicanze, per una scelta libera e consapevole da parte della donna e, conseguentemente, definire, insieme a percorsi assistenziali omogenei, un modulo esauritivo e corretto per il consenso informato;
- è necessario, sulla base della responsabilità del medico conferita a quest'ultimo dalla legge 194/78, e sulla base del principio di precauzione, garantire la massima sicurezza alla donna che ricorre all'IVG;
- la valutazione del successo del trattamento non dispone, a tutt'oggi, di criteri univoci e standardizzati; si rende pertanto necessario disporre di metodiche e protocolli omogenei in grado di identificare con precisione l'esito della procedura abortiva;
- il rischio di eventi avversi non è completamente eliminabile, così come in qualsiasi atto medico/chirurgico e, nel caso di insorgenza di gravi eventi avversi fuori dalle strutture sanitarie, qualora la donna venga dimessa prima della completa espulsione del prodotto del concepimento si potrebbe determinare un impedimento ad affrontare una eventuale emergenza con tempestività e risposte terapeutiche adeguate;
- la somministrazione di farmaci abortivi, in assenza di ricovero ospedaliero fino ad aborto avvenuto, si associa ad una perdita delle pazienti alla visita di controllo



sempre consistente e, comunque, descritta in misura mai inferiore al 20%; pertanto, non è possibile verificare, in tale percentuale, né l'insorgenza di eventi avversi né la totale espulsione del prodotto del concepimento che, qualora non completa, potrebbe generare gravi conseguenze; inoltre, la perdita al *follow up* inciderebbe ulteriormente, e negativamente, sui sistemi di farmacovigilanza e farmacosorveglianza correlati con l'AIC dei medicinali per uso umano, che prevedono la sorveglianza "*post marketing*" anche ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria;

3. aspetti normativi:

- > l'IVG medica si configura come percorso giuridico complesso;
- > è necessario applicare quanto previsto dalla legge 194/78: tale atto normativo, oltre a contenere prescrizioni riferibili esclusivamente all'aborto chirurgico, pone una disciplina sull'interruzione volontaria della gravidanza; ne consegue che le norme da esso previste devono ritenersi applicabili anche all'aborto farmacologico, che dell'interruzione di gravidanza rappresenta una *species*;
- > l'interpretazione dell'art. 8 della legge 194/78 (citato nella determina AIFA) consente di affermare che la stessa si applichi tanto all'aborto chirurgico quanto a quello farmacologico, atteso che la norma, non operando alcuna distinzione "interna" si riferisce genericamente alla "interruzione della gravidanza"; da ciò discende che il nucleo essenziale delle garanzie dettate dall'art. 8 a tutela della salute della donna (presenza di un medico specializzato quale unico soggetto abilitato a praticare l'interruzione della gravidanza, ricovero presso le strutture sanitarie previste dalla legge) opera anche nell'ipotesi in cui quest'ultima ricorra all'aborto farmacologico anziché a quello chirurgico;

4. correlazione fra determina AIFA del 24 novembre 2009, legge 194/78 e stato dell'arte relativo all'IVG farmacologica:

- > la determina AIFA prevede "*L'impiego del farmaco deve trovare applicazione nel rigoroso rispetto dei precetti normativi previsti dalla Legge 22 maggio 1978, n. 194 a garanzia e a tutela della salute della donna; in particolare deve essere garantito il ricovero in una delle strutture sanitarie individuate dall'art.8 della citata Legge 194/78 dal momento dell'assunzione del farmaco fino alla verifica dell'espulsione del prodotto del concepimento*";
- > la legge 194/78 individua le strutture presso le quali deve avvenire l'IVG chirurgica, che deve essere praticata da un medico del servizio ostetrico-ginecologico;
- > il regime di ricovero si riferisce alla particolare modalità organizzativa di erogazione dell'assistenza ospedaliera e si distingue in:
 - ricovero ordinario – che prevede l'assegnazione di un posto letto e la permanenza del paziente continuativa con pernottamento nella struttura ospedaliera;
 - day hospital – caratterizzato dalle seguenti condizioni: si tratta di un ricovero o di un ciclo di ricoveri programmato; è limitato ad una sola parte della giornata e non prevede il pernottamento nella struttura; fornisce prestazioni multiprofessionali o plurispecialistiche che necessitano di un tempo di esecuzione che si discosta in modo netto da quello necessario per una normale prestazione ambulatoriale;
- > l'IVG chirurgica, sulla quale è tarata la legge 194, è una procedura dove il distacco e l'espulsione del prodotto del concepimento avvengono contemporaneamente; al contrario, nell'IVG medica il momento non coincide, potendosi verificare l'espulsione del prodotto del concepimento in tempi diversi: dall'esame della



letteratura scientifica, si evince che l'espulsione è avvenuta già dopo la somministrazione della prima pillola (mifepristone) nel 5.3-6.3% dei casi (USA/Francia); dopo la somministrazione della prostaglandina l'espulsione è avvenuta entro le 4 ore nel 44.1-50.3% dei casi, entro 4-24 ore nel 18.7-22% dei casi, dopo il terzo giorno nell'8.2-8.6% dei casi e in tempi successivi e non precisati nel 9.2-14.2% dei casi;

Rilevato che il Comitato di Presidenza e il Gruppo di lavoro, sulla base dell'approfondimento operato, i cui elementi salienti sono sopra riportati, hanno individuato la fattispecie di ricovero ordinario come il regime di ricovero più idoneo a garantire che il percorso assistenziale avvenga secondo il mandato della legge 194/78 e della determina AIFA, e a fornire una tutela anche nei confronti delle fasce sociali svantaggiate;

Preso atto del parere reso al Presidente del CSS dal Prof. Annibale Marini, in data 11 marzo 2010 e presente agli atti del CSS, secondo il quale appare necessario che vi siano previsioni puntuali e precise volte a far sì che l'aborto farmacologico sia praticato da personale sanitario qualificato e che tale pratica sia eseguita presso strutture sanitarie accreditate, previo ricovero continuativo della donna dal momento di assunzione del farmaco sino alla effettiva espulsione del prodotto del concepimento;

Ritenuto che le procedure per l'interruzione volontaria di gravidanza (siano esse mediche che chirurgiche) possono dirsi conformi alla legge 194/78 solo laddove sia assicurata una tutela effettiva della sfera fisica e psichica della gestante e che pertanto, sulla base di tale principio, tutti gli elementi considerati potranno essere rivalutati anche alla luce di un esame approfondito dei dati nazionali derivanti dalla sorveglianza *post marketing*;

Esaminata la documentazione agli atti;

Condivise le osservazioni e le proposte del Gruppo di lavoro e del Comitato di Presidenza;

Valutate, dopo approfondita disamina dei diversi aspetti evidenziati e correlati, le considerazioni emerse nello sviluppo del dibattito;

RITIENE NECESSARIO

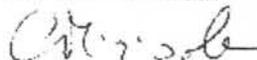
al fine di garantire il rispetto della legge 194/78 su tutto il territorio nazionale, che il percorso dell'interruzione volontaria di gravidanza medica avvenga in regime di ricovero ordinario fino alla verifica della completa espulsione del prodotto del concepimento.

RACCOMANDA

altresi che, sulla base delle considerazioni sopra riportate, vengano stilate e concordate linee di indirizzo da formulare sulla base dell'elaborazione dei dati in materia di IVG medica e chirurgica e della loro comparazione.

II. SEGRETARIO GENERALE

Concetta Mirisola



IL PRESIDENTE DEL CSS

Enrico Garaci

