



Roma, 19.08.2020

Ufficio: DOR/PF
Protocollo: 202000007366/AG
Oggetto: Nuove Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine: circolare del Ministero della Salute e Determina AIFA 865/2020 su modifica delle modalità di impiego del medicinale Mifegyne a base di mifepristone.
Circolare n. 12448
SS
8.4
IFO SI

AI PRESIDENTI DEGLI ORDINI
DEI FARMACISTI

e p.c. AI COMPONENTI IL COMITATO
CENTRALE DELLA F.O.F.I.

LORO SEDI

Aggiornate le “Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine”.

Si informa che il Ministero della Salute il 12 agosto 2020 (cfr. all. 1) ha emanato una circolare di aggiornamento delle “*Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine*”.

In proposito, si rammenta che l’interruzione volontaria di gravidanza attraverso il metodo farmacologico è una procedura medica, distinta in più fasi, che si basa sull’assunzione di almeno due principi attivi diversi, il mifepristone (meglio conosciuto col nome di RU486) e una prostaglandina.

Le nuove Linee di indirizzo, che aggiornano quelle del 24 giugno 2010, sono passate al vaglio del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) che il 4 agosto scorso ha espresso parere favorevole al ricorso all’interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico con le seguenti modalità (cfr. all. 2):

- fino a 63 giorni pari a 9 settimane compiute di età gestazionale;
- presso strutture ambulatoriali pubbliche adeguatamente attrezzate, funzionalmente collegate all’ospedale ed autorizzate dalla Regione, nonché consultori, oppure day hospital.

Successivamente al parere del CSS l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) il 12 agosto ha emanato la Determina n. 865 “*Modifica delle modalità di impiego del Medicinale Mifegyne a base di mifepristone (RU486)*” (cfr. all. 3), pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 14 agosto u.s., con cui sono state rimosse le limitazioni nell’uso

Federazione Ordini Farmacisti Italiani

00185 ROMA – VIA PALESTRO, 75 – TELEFONO (06) 4450361 – TELEFAX (06) 4941093

CODICE FISCALE n° 00640930582

PEC: posta@pec.fofi.it e-mail: posta@fofi.it – sito: www.fofi.it

del Mifegyne che erano state introdotte nel 2009, al momento dell'approvazione del farmaco in Italia. In linea con le indicazioni approvate a livello europeo, è ora consentito l'utilizzo, in associazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine, fino al 63° giorno di età gestazionale. È stato anche rimosso il vincolo che imponeva il ricovero *“dal momento dell'assunzione del farmaco fino alla verifica dell'espulsione del prodotto del concepimento”*.

Pertanto, la modalità di somministrazione del mifepristone è la seguente:

- fino al 49° giorno di amenorrea il mifepristone è assunto in un'unica dose orale seguita, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione dell'analogo delle prostaglandine: misoprostolo per via orale, oppure gemeprost per via vaginale;
- tra il 50° e il 63° giorno di amenorrea il mifepristone è assunto in un'unica dose orale seguita, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione dell'analogo delle prostaglandine gemeprost per via vaginale.

Il Dicastero si raccomanda di effettuare il monitoraggio continuo ed approfondito delle procedure di interruzione volontaria di gravidanza con l'utilizzo di farmaci, avendo riguardo, in particolare, agli effetti collaterali conseguenti all'estensione del periodo in cui è consentito il trattamento in questione.

Per ogni ulteriore approfondimento si rinvia alle note allegate.

Cordiali saluti.

IL SEGRETARIO
(Dr. Maurizio Pace)

IL PRESIDENTE
(On. Dr. Andrea Mandelli)



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
Ufficio 9 - Tutela della salute della donna, dei soggetti
vulnerabili e contrasto alle disuguaglianze
Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma
dgprev@postacert.sanita.it

All. 1

AGLI ASSESSORATI ALLA SANITÀ
DELLE REGIONI E DELLE PROVINCE
AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO

e, per conoscenza:

AL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ

ALL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

ALL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

ALLA FEDERAZIONE NAZIONALE DEGLI
ORDINI DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI
ODONTOIATRI

ALLA FEDERAZIONE DEGLI ORDINI DEI
FARMACISTI ITALIANI

ALLA FEDERAZIONE NAZIONALE DEGLI
ORDINI DELLA PROFESSIONE DI
OSTETRICA

Registro-classif: DGPRES.9/I.4.d.a.1.7/2019/1

OGGETTO: Aggiornamento delle *“Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine”*.

La legge 194/1978 recante “Norme per la tutela sociale della maternità e sull’interruzione volontaria della gravidanza” individua le strutture sanitarie presso le quali sono praticati gli interventi di interruzione volontaria di gravidanza.

Con la Delibera AIFA nr. 14 del 30 luglio 2009 è stato disposto l’impiego del farmaco mifepristone (Mifegyne) per l’interruzione volontaria farmacologica della gravidanza, limitandone l’impiego in regime di ricovero, in una delle strutture sanitarie individuate dall’art.8 della citata legge 194/1978, dal momento dell’assunzione del farmaco fino alla conclusione del percorso assistenziale. La medesima Delibera ha inoltre disposto che l’assunzione del farmaco mifepristone dovesse avvenire entro la settima settimana di amenorrea (49° giorno). Con successiva Determina dell’AIFA nr. 1460 del 24 novembre 2009 è stata autorizzata l’immissione in commercio del medicinale Mifegyne, a base di mifepristone (RU486).

In data 18 marzo 2010 il Consiglio Superiore di Sanità, sulla base di quanto disposto con la richiamata Delibera AIFA del 30 luglio 2009, ha ritenuto necessario che, al fine di garantire il rispetto della legge 194/1978 su tutto il territorio nazionale, il percorso di interruzione volontaria farmacologica della gravidanza avvenisse in regime di ricovero ordinario, fino alla conclusione del percorso assistenziale.

Ciò premesso, tenuto conto della raccomandazione formulata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) in ordine alla somministrazione di mifepristone e misoprostolo per la donna fino alla 9° settimana di gestazione, delle più aggiornate evidenze scientifiche sull'uso di tali farmaci, nonché del ricorso nella gran parte degli altri Paesi Europei al metodo farmacologico di interruzione della gravidanza in regime di day hospital e ambulatoriale, la scrivente Direzione generale ha predisposto le *Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine*, in aggiornamento a quelle emanate nel 2010, sulle quali il Consiglio Superiore di Sanità, nella seduta straordinaria del 4 agosto 2020, ha espresso parere favorevole, integrando in parte le stesse, che si allegano alla presente.

Il Consiglio Superiore di Sanità ha pertanto espresso parere favorevole al ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico:

- fino a 63 giorni pari a 9 settimane compiute di età gestazionale;
- presso strutture ambulatoriali pubbliche adeguatamente attrezzate, funzionalmente collegate all'ospedale ed autorizzate dalla Regione, nonché consultori, oppure day hospital.

Successivamente al parere del Consiglio Superiore di Sanità, è stata emanata la Determina n. 865 del 12 agosto 2020 dell'Agenzia Italiana del Farmaco “Modifica delle modalità di impiego del Medicinale Mifegyne a base di mifepristone (RU486)” nella quale vengono superate le precedenti limitazioni contenute nella Delibera del Consiglio di Amministrazione AIFA n. 14 del 30 luglio 2009 e nella Determinazione del Direttore generale dell'AIFA del 24 novembre 2009. Con la nuova Determina AIFA, risulta:

1. annullato il vincolo relativo all'utilizzo del farmaco Mifegyne in regime di ricovero dal momento dell'assunzione del farmaco fino alla conclusione del percorso assistenziale;
2. esteso l'impiego del farmaco Mifegyne dal 49° al 63° giorno di amenorrea, pari a 9 settimane compiute di età gestazionale, in associazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine, in linea con quanto contenuto nella scheda tecnica del mifepristone approvata in sede europea, che prevede il seguente modo di somministrazione:
 - fino al 49° giorno di amenorrea: il mifepristone è assunto in un'unica dose orale da 600 mg (cioè 3 compresse da 200 mg ciascuna) seguita, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione dell'analogo delle prostaglandine: misoprostolo 400 µg per via orale, oppure gemeprost, 1 mg per via vaginale.
 - Tra il 50° e il 63° giorno di amenorrea: il mifepristone è assunto in un'unica dose orale da 600 mg (cioè 3 compresse da 200 mg ciascuna) seguita, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione dell'analogo delle prostaglandine gemeprost 1 mg per via vaginale. Tale farmaco non presenta la controindicazione all'utilizzo oltre il 49° giorno di amenorrea.

Tutto ciò premesso, si raccomanda di effettuare il monitoraggio continuo ed approfondito delle procedure di interruzione volontaria di gravidanza con l'utilizzo di farmaci, avendo riguardo, in particolare, agli effetti collaterali conseguenti all'estensione del periodo in cui è consentito il trattamento in questione.

Tale monitoraggio sarà preso in esame anche ai fini della Relazione annuale del Ministro al Parlamento sulla attuazione della legge 194/1978, attraverso i dati correntemente rilevati dal Sistema di sorveglianza IVG.

IL DIRETTORE GENERALE

* F.to Dott. Giovanni REZZA

** firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art. 3, comma 2, del D. Lgs. n. 39/1993.*

Referente/Responsabile del procedimento:

Cristina Tamburini - 06.59942964 - c.tamburini@sanita.it

Renata Bortolus - 06.59943464 - r.bortolus@sanita.it

Sara Terenzi - 06.59943603 - s.terenzi@sanita.it



Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
SESSIONE LII

Seduta straordinaria del 4 agosto 2020

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA' SEZIONE V

Vista la richiesta della Direzione generale della prevenzione sanitaria (DGPREV) n.prot. 0021076 del 16 giugno 2020 avente ad oggetto: *"Aggiornamento Linee di indirizzo sull'interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone (RU486) e prostaglandine. Richiesta parere tecnico al Consiglio Superiore di sanità (CSS)"* pervenuta al Consiglio superiore di sanità (CSS) in data 16 giugno 2020;

Premesso che con la suddetta richiesta la citata Direzione generale ha trasmesso al CSS l'appunto inviato al Sig. Ministro della salute avente ad oggetto: *"Aggiornamento linee di indirizzo sull'interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine approvate il 24 giugno 2010"*;

Tenuto conto che la DGPREV con il predetto appunto ha rappresentato al Ministro della salute, per il tramite dell'ufficio di Gabinetto, quanto di seguito riportato:

- in data 8 aprile 2020, da parte di esponenti della Camera dei Deputati – Intergruppo Donne, Diritti e Pari Opportunità – è stata inviata al Signor Ministro una nota, con la quale si segnala una problematica, riferita di particolare urgenza e rilevanza, legata a gravi difficoltà di accesso all'interruzione volontaria di gravidanza (IVG), come conseguenza indiretta dell'emergenza epidemiologica COVID-19;
- nella medesima nota si formula la proposta di favorire, ove possibile, il ricorso all'interruzione farmacologica e a protocolli di cura che siano in grado di minimizzare i ricoveri ospedalieri. Inoltre, al fine di proteggere il personale sanitario e ridurre il rischio di contagio, si ritiene necessario inserire, tra i prelievi pre-IVG chirurgica, anche il tampone per la ricerca di SARS-CoV-2, in modo che alle donne positive siano riservati percorsi dedicati. A fianco di queste iniziative si rivela anche opportuno un rafforzamento della rete nazionale dei consultori, oltre ad un massimo raccordo con i tribunali competenti per semplificare i percorsi delle donne minorenni;
- infine l'Intergruppo Parlamentare rappresenta l'esigenza di consentire l'ammissione al trattamento con metodo farmacologico, alle donne in



- gravidanza con amenorrea fino a sessantatré giorni anziché entro i quarantanove giorni, come attualmente indicato per il ricorso a tale procedura;
- medesime proposte sono state formulate e sottoscritte congiuntamente dalla Rete Italiana Contraccezione Aborto (Pro-Choice), dalla Libera Associazione Italiana Ginecologi per l'applicazione della L.194 (LAIGA), dall'Associazione Medici Italiani Contraccezione e Aborto (AMICA) e dall'Associazione Vita Di Donna Onlus;
 - sono state presentate in sede parlamentare alcune interrogazioni finalizzate ad acquisire elementi di chiarimento in ordine all'esercizio del diritto all'interruzione di gravidanza, nel contesto dell'attuale emergenza sanitaria;
 - i criteri in base ai quali in Italia è consentita la procedura di interruzione di gravidanza con metodo farmacologico risultano definiti attualmente dalle *Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine*, elaborate dalla Commissione appositamente costituita, su richiesta espressa dal Consiglio Superiore di Sanità nel parere del 18 marzo 2010 per individuare le modalità di utilizzo del farmaco RU-486 e per definire le modalità di raccolta dei dati utili al monitoraggio del suo impiego. Le Linee di indirizzo sono state approvate in data 24 giugno 2010;
 - come si evince dalla premessa del predetto documento di Linee di indirizzo, uno dei profili cruciali dell'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico riguarda la verifica di compatibilità e di coerenza con i principi e i parametri di sicurezza posti dalla Legge n. 194 del 1978. Le questioni tecniche, cioè le modalità di somministrazione, la sorveglianza su eventi avversi ed effetti collaterali, i dati epidemiologici e il *follow up*, devono infatti risultare rispondenti alla legge n. 194 del 1978 ;
 - nelle Linee di indirizzo sono richiamati gli elementi essenziali di valutazione espressi dal Consiglio Superiore di Sanità, nei pareri formulati il 18 marzo 2004, il 20 dicembre 2005 e il 18 marzo 2010. In particolare il CSS ha ritenuto necessario, per rispettare le basi giuridiche enunciate nella legge n. 194/1978, articolo 8, prevedere il regime di ricovero ordinario per l'intera procedura abortiva e tra le motivazioni addotte si cita anche *"la non prevedibilità del momento in cui avviene l'aborto"* oltreché *"il rispetto della legislazione vigente che prevede che l'aborto avvenga in ambito ospedaliero"*. Il regime di ricovero ordinario prevede l'assegnazione di un posto letto e la permanenza continuativa della paziente con pernottamento nella struttura ospedaliera. Inoltre è stato indicato dal CSS 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"*. Il regime di ricovero attiva una procedura che viene chiusa al termine del percorso Terapeutico;
 - con la delibera AIFA n. 14 del 30 luglio 2009, è stata deliberata 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"*; *"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'art. 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";

- nelle citate Linee di Indirizzo viene ribadito che l'interruzione volontaria di gravidanza attraverso il metodo farmacologico è una procedura, distinta in più fasi, che si basa sull'assunzione di almeno due principi attivi diversi, il mifepristone (RU486) e una prostaglandina, a distanza di 48 ore l'uno dall'altro;

Premesso, inoltre, che la DGPREV nell'appunto sopra citato, per completezza del quadro conoscitivo, ha ritenuto utile richiamare:

- alcune evidenze sul ricorso all'IVG con metodo farmacologico, disponibili attraverso la Relazione al Parlamento del Ministro della Salute, sulla attuazione della Legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza - Legge 194/78, riferita ai dati dell'anno 2017. Le predette evidenze mostrano che, anche se la metodica dell'isterosuzione secondo Karman rappresenta la tecnica più utilizzata (nel 2017 50.5% dei casi), si rileva un incremento dell'aborto farmacologico: nel 2017 il mifepristone con successiva somministrazione di prostaglandine è stato adoperato nel 17.8% dei casi, rispetto al 15.7% del 2016 e al 12.9% del 2014. Per il 2017 tutte le Regioni sono state in grado di fornire l'informazione dettagliata del tipo di intervento, come riportata nella scheda D 12/Istat che prevede anche la suddivisione dell'aborto farmacologico in "Solo Mifepristone", "Mifepristone+prostaglandine" e "Sola Prostaglandina", che nel suo insieme è stato pari a 20.5%. Il ricorso all'aborto farmacologico, tuttavia, varia molto fra le Regioni;
- che nel contesto della situazione pandemica, il Ministero ha emanato alcune disposizioni contenenti linee di indirizzo organizzative dei servizi ospedalieri e territoriali in corso di emergenza COVID-19, finalizzate alla rimodulazione dei servizi di assistenza e alla separazione dei percorsi clinico-assistenziali, ricomprendendo l'IVG tra le prestazioni sanitarie indifferibili per l'ambito ginecologico. In proposito ha richiamato le seguenti disposizioni:
 - ✓ Circolare n. 7422 del 16.03.2020 "Linee di indirizzo per la rimodulazione dell'attività programmata differibile in corso di emergenza Covid-19";
 - ✓ Circolare n. 7865 del 25.03.2020 "Aggiornamento delle linee di indirizzo organizzative dei servizi ospedalieri e territoriali in corso di emergenza COVID-19";
 - ✓ Circolare n. 8076 del 30.03.2020 "Chiarimenti rif. linee di indirizzo per la rimodulazione dell'attività programmata differibile in corso di emergenza Covid-19";

Preso atto che con il predetto appunto la DGPREV ha richiesto al Ministro della salute l'autorizzazione a procedere secondo quanto rappresentato: "al fine di favorire, ove possibile, il ricorso all'interruzione di gravidanza con metodo



farmacologico, in regime di day hospital e in regime ambulatoriale, come in uso nella gran parte degli altri Paesi europei, si propone di poter acquisire un parere tecnico da parte del CSS nonché di prevedere l'aggiornamento delle Linee di indirizzo sull'IVG con l'uso di mifepristone (RU486) e prostaglandine, tenendo anche in considerazione la possibilità di monitoraggio da remoto attraverso dispositivi tecnologici di telemedicina";

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: *"L'interruzione della gravidanza è 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. Gli interventi possono essere altresì praticati presso gli ospedali pubblici specializzati, gli istituti ed enti di cui all'articolo 1, penultimo comma, della legge 12 febbraio 1968, n. 132, e le istituzioni di cui alla legge 26 novembre 1973, numero 817, ed al decreto del Presidente della Repubblica 18 giugno 1958, n. 754, sempre che i rispettivi organi di gestione ne facciano richiesta. Nei primi novanta giorni l'interruzione della gravidanza può essere praticata anche presso case di cura autorizzate dalla regione, fornite di requisiti igienico-sanitari e di adeguati servizi ostetrico-ginecologici"..... Nei primi novanta giorni gli interventi di interruzione della gravidanza dovranno altresì poter essere effettuati, dopo la costituzione delle unità socio-sanitarie locali, presso poliambulatori pubblici adeguatamente attrezzati, funzionalmente collegati agli ospedali ed autorizzati dalla regione;*

Vista la delibera AIFA n. 14 del 30 luglio 2009, con la quale è stata approvata l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale (Mifegyne). Tale delibera delinea: *"i vincoli del percorso di utilizzo del farmaco e del monitoraggio dei relativi rischi ed esiti; 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 n. 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 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 amenorea..."*;

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 volontaria 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 indicato per l'interruzione volontaria della gravidanza 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;
- nella seduta del 18 marzo 2010 l'Assemblea Generale, in merito alla richiesta con la quale il Ministro *pro tempore*, con riferimento alla recente autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco mifepristone (RU 486) da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), aveva posto al CSS quesiti 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* aveva ritenuto 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 e aveva raccomandato altresì, che sulla base delle considerazioni sopra riportate, vengano stilate e concordate linee di indirizzo da formulare sulla base della elaborazione dei dati in materia di IVG medica e chirurgica e della loro comparazione;

Esaminata la documentazione trasmessa a supporto della richiesta di parere;

Visto il documento trasmesso al CSS dalla DGPREV, ad integrazione della citata richiesta di parere, con nota, n. prot.0021783 del 22 giugno 2020, concernente: *"Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone(RU486) e prostaglandine-Integrazione documento"*;

Ritenuto di approfondire la problematica sopra citata anche attraverso l'istituzione, nell'ambito della Sezione V, di un Gruppo di lavoro istruttorio la cui istituzione e composizione sono stati ratificati dal Comitato di Presidenza del CSS nella riunione tenutasi in data 14 luglio 2020. Il predetto Gruppo di lavoro, coordinato dal prof. Giuseppe Remuzzi, Presidente della Sezione V del CSS, risulta composto come di seguito riportato: prof. Renato Bernardini, componente della Sezione V del CSS, prof. Giuseppe Curigliano, componente della Sezione V del CSS, prof. Carlo Foresta, Vice Presidente della Sezione III del CSS, prof. Giovanni Scambia, Vice Presidente della Sezione I del CSS, dott. Nicola Magrini, direttore generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dott. Giovanni Rezza, direttore generale della Direzione generale della prevenzione sanitaria, dott.



Giampiero Camera e dott.ssa Sara Angelone, designati quali rappresentanti della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico;

Tenuto conto che il predetto Gruppo di lavoro, nella riunione tenutasi in data 23 giugno 2020, ha concordato sulla necessità di acquisire il parere della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), in merito ai quesiti posti, con la predetta richiesta, circa il ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine;

Visto il parere espresso dalla Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), condiviso con tutte le Confederate che compongono la Federazione SIGO, in data 25 giugno 2020, in riscontro ai quesiti posti, con nota della DGOCTS, prot. n.0001558 del 24 giugno 2020, circa il ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico;

Considerato che la SIGO, interpellata con successiva nota della DGOCTS, prot. n. 0001589, del 2 luglio 2020, al fine di acquisire delucidazioni in merito a specifici aspetti clinici, quali la gestione del dolore, ed organizzativi della interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone (RU486) e prostaglandine, ha fornito, con nota del 6 luglio 2020, indicazioni utili alla pratica clinica riportate in dettaglio nel documento allegato al presente parere quale parte integrante dello stesso (*allegato I*);

Tenuto conto che il Gruppo di lavoro sopra citato a seguito di approfondita istruttoria, sulla base della letteratura scientifica pertinente e della documentazione tecnico-scientifica ad oggi disponibile, ha predisposto una approfondita relazione in merito all'aggiornamento delle *"Linee di indirizzo sull'interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone (RU486) e prostaglandine"*;

Condivise le osservazioni e le proposte del Gruppo di lavoro;

Sentito il prof. Giuseppe Remuzzi, relatore per il Gruppo di lavoro *ad hoc* istituito;

Sentito il prof. Giovanni Scambia, in qualità di esperto;

Tenuto conto, inoltre, delle osservazioni e valutazioni emerse nel corso della riunione del Comitato di Presidenza del CSS, tenutasi in data 14 luglio 2020, nell'ambito della quale è stato audito il prof. Giuseppe Remuzzi, che ha illustrato il succitato documento e che ha riferito circa l'esito delle valutazioni e delle decisioni assunte dalla Sezione;

Condivise le osservazioni e le proposte del Comitato di Presidenza;

Considerato che, in merito ai quesiti posti al CSS al fine di favorire, ove possibile, il ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico, fino a 63 giorni, in regime di day hospital e in regime ambulatoriale come in uso nella maggior parte dei Paesi europei - prescindendo da qualsiasi considerazione etica relativa alla materia che pertiene alla sensibilità e alla coscienza del singolo - dopo un approfondito esame della problematica, anche attraverso accurata ed esaustiva analisi della letteratura scientifica e della documentazione tecnico-scientifica ad oggi disponibili, si è evidenziato, tecnicamente, quanto segue:

- l'interruzione volontaria di gravidanza attraverso il metodo farmacologico è una procedura distinta in più fasi che si basa sull'assunzione di almeno due principi attivi diversi, il mifepristone (RU486) e una prostaglandina, a distanza di 48 ore l'uno dall'altro;



- sono disponibili, attraverso la Relazione del Ministro della Salute sulla attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza (Legge 194/78) dati raccolti in maniera sistematica ed elaborati sull'utilizzo del metodo farmacologico a far data dall'anno 2010 (*Ministero della Salute, 2019*) così come del resto già da diversi anni praticato in altri Paesi (*National Institute for Health and Care Excellence, 2019*) e come raccomandato per gli aborti precoci nelle linee guida elaborate dall'OMS (*Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems - Second edition. WHO, 2012*) e da altre Agenzie internazionali (*IPPF, International Planned Parenthood Federation, 2008*);
- in particolare, l'OMS raccomanda la somministrazione orale di mifepristone e misoprostolo per la donna fino alla 9^a settimana di gestazione (*WHO, 2012; WHO, 2018a; WHO, 2018b; WHO Task Force, BJOG, 2000; WHO Task Force Acta Obstet Gynecol Scand, 2001*);
- nel nostro Paese il ricorso all'aborto farmacologico varia molto da Regione a Regione sia per quanto riguarda il numero di interventi che per il numero di strutture che lo effettuano (*Ministero della Salute, 2019*). Valori percentuali più elevati si osservano nell'Italia settentrionale, in particolare in Piemonte (44,1% di tutte le IVG nel 2018), Liguria (38,0%), Emilia Romagna (36,9%), Toscana (29,3%) e Puglia (27,8%). Queste percentuali aumentano se si considerano solo le IVG effettuate entro 7 settimane di gestazione (epoca gestazionale massima in cui si raccomanda, ad oggi, di usare questa metodica in Italia), con un intervento su 2 fatto con tale metodica;
- dalla raccolta dati *ad hoc* effettuata nel 2010-2011 si era rilevato che, sebbene la gran parte delle Regioni e delle strutture avessero adottato come regime di ricovero quello ordinario con l'ospedalizzazione, molte donne (76%) hanno richiesto la dimissione volontaria dopo la somministrazione di mifepristone o prima dell'espulsione completa del prodotto abortivo, con successivi ritorni in ospedale per il completamento della procedura (*Ministero della Salute, 2019*). Comunque nel 95% dei casi queste donne sono tornate al controllo nella stessa struttura. Inoltre nel 96,9% dei casi non vi era stata nessuna complicazione immediata e la necessità di ricorrere per terminare l'intervento con isterosuzione o per revisione della cavità uterina si era presentata nel 5,3% dei casi. Anche al controllo post dimissione nel 92,9% dei casi non era stata riscontrata nessuna complicanza (*Ministero della Salute, 2019*). Questi dati sono simili a quanto rilevato in altri Paesi e a quelli riportati in letteratura e sembrano confermare la sicurezza di questo metodo (*Ministero della Salute, 2019*);
- nel 2018, utilizzando i dati Istat (*ISTAT, 2018*), è stato possibile rivalutare l'entità delle complicanze in caso di utilizzo del mifepristone+prostaglandine. Nel 96,5% dei casi non sono state riportate complicanze immediate (percentuale simile a quella del 2010-2011), e solo nel 2,4% dei casi è stato necessario ricorrere all'isterosuzione o alla revisione della cavità uterina per terminare l'intervento, indicando un miglioramento negli anni dell'effettuazione della procedura (*Ministero della Salute, 2019*);
- nel corso degli anni diverse Regioni hanno adottato percorsi assistenziali che prevedono il day hospital ed il regime ambulatoriale e ciò, come si evince dai dati



raccolti ed analizzati, non ha modificato le percentuali di complicanze immediate o tardive registrate nel corso degli anni (*Ministero della Salute, 2019*);

Tenuto conto che la SIGO, in merito ai quesiti posti ha espresso *“parere favorevole al ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico fino a 63 giorni pari a 9 settimane compiute di età gestazionale ed in regime ambulatoriale/consultoriale oppure di Day Hospital”*;

Tenuto conto che il suddetto parere espresso dalla SIGO, condiviso da tutte le Confederate che compongono la Federazione SIGO, è stato formulato:

1. sulla base di quanto esplicitamente già espresso nella legge 194/78, in specifico agli articoli 8 e 15:

- Art 8: strutture autorizzate a praticare le IVG *“L'IVG è praticata da un medico del servizio ostetrico-ginecologico presso un ospedale generale. Nei primi 90 giorni l'IVG può essere praticata anche presso case di cura autorizzate dalla regione....Nei primi 90 giorni gli interventi di interruzione della gravidanza dovranno altresì poter essere effettuati...presso poliambulatori pubblici adeguatamente attrezzati, funzionalmente collegati agli ospedali ed autorizzati dalla regione.”*
- Art.15: *“...sull'uso delle tecniche più moderne, più rispettose dell'integrità fisica e psichica della donna e meno rischiose per l'interruzione della gravidanza.”*;

2. a quanto noto dalla letteratura scientifica.

- l'aborto farmacologico ottenuto mediante la somministrazione di mifepristone seguita dalla somministrazione di prostaglandine PGE (misoprostolo o gemeprost) può essere praticato fino a 63 giorni di età gestazionale, come autorizzato da EMA (*EMA/H/A-31/693, 2007*) e riportato nella scheda tecnica del farmaco dall'AIFA (*AIFA, 1 agosto 2018*);
- non esistono evidenze scientifiche che sconsiglino la somministrazione di tali farmaci tra la settima e la nona settimana e che giustificano la limitazione a 7 settimane introdotta in precedenza in Italia. È riportato un lieve aumento della necessità di revisione chirurgica tra 50 e 63 giorni rispetto a meno di 49 giorni (8-10 % vs 4 -5 %) (*Schreiber C et al, Semin Reprod Med, 2005*); questo significa che anche 8-9 settimane (fra 50 e 63 giorni di età gestazionale) in oltre il 90% dei casi non vi è necessità di un intervento chirurgico con notevole riduzione di complicanze;
- il mifepristone può essere somministrato, sia in Consultorio che nell'Ambulatorio ospedaliero dedicato al momento del primo accesso. L'efficacia del mifepristone è sovrapponibile sia alla dose di 200 mg che alla dose di 600 mg (*WHO Task Force, BJOG, 2000; Schreiber C et al, Semin Reprod Med, 2005*). La somministrazione è per via orale. Dopo la somministrazione di mifepristone la donna può essere rinvia a casa;
- il mifepristone può essere somministrato, sia in Consultorio che nell'Ambulatorio ospedaliero dedicato al momento del primo accesso. L'efficacia del mifepristone è sovrapponibile sia alla dose di 200 mg che alla dose di 600 mg (*WHO Task Force, BJOG, 2000; Schreiber C et al, Semin*



Reprod Med, 2005). La somministrazione è per via orale. Dopo la somministrazione di mifepristone la donna può essere rinvia a casa.

- la assunzione delle PGE è prevista di regola 36-48 ore dopo l'assunzione di mifepristone (ma può avvenire anche dopo 24 o 72 ore senza compromettere significativamente il successo della metodica) (*Schreiber C et al, Semin Reprod Med*, 2005; *Deb S et al, Aust J Gen Pract*, 2020; *Schmidt-Hansen M et al, BMJ Sex Reprod Health*, 2020). L'assunzione di prostaglandine può avvenire in Ospedale (secondo accesso in Day-Hospital) o anche, se la donna lo desidera, a casa. Se la donna sceglie di assumere le prostaglandine a casa, è necessario verificare con lei che non esistano controindicazioni a ciò, ovvero: la donna è da sola a casa, non è possibile che raggiunga l'ospedale con facilità, non è in grado di ben comprendere quello che le accadrà, è molto in ansia o non è in grado di rispettare le raccomandazioni per la successiva verifica del successo del trattamento o altre valutazioni del medico (*Deb S et al, Aust J Gen Pract*, 2020; *Lee S, et al, Obstet Gynecol Clin North Am*, 2020; *Shochet T et al, Contraception*, 2020; *Perreira KM et al, Am J Public Health*, 2020; *Alam B et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020; *Gambir K et al, Cochrane Database Syst Rev*, 2020; *Fiala C et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020; *DeNicola N et al, Obstet Gynecol*, 2020);

3. a quanto espresso anche recentemente da Società scientifiche internazionali.

- varie Società scientifiche internazionali, compresa la FIGO (Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia) (*FIGO, Int J Gynaecol Obstet*, 2011), a cui anche la SIGO appartiene, ed anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (*WHO*, 2012; *WHO Task Force, BJOG*, 2000) si sono espresse favorevolmente;
- l'assunzione delle prostaglandine a casa senza necessità di un secondo accesso in Ospedale è attualmente permessa in molti paesi d'Europa (Regno Unito, Svezia, Francia, Austria) oltre che negli USA (*Royal College Obstetricians Gynecologists, RCOG*, 2020; *NICE*, 2019; *Parsons JA, Health Policy*, 2020; *HAS-CNGOF*, 2020; *Ireland Health Service*, 2020; *ACOG*, 2014; *Dineley B et al, PLoS One*, 2020);

in Francia la possibilità di assunzione dei farmaci per l'aborto medico interamente al di fuori dell'Ospedale è permessa fino alla settima settimana dal 2001, ma ora, nel contesto della pandemia COVID, il College National Gyn Ost Francaise (CNGOF) e la Haute Autorité de Santé ha esteso tale possibilità anche a 8 e 9 settimane (*HAS-CNGOF*, 2020). Quindi, la scelta di permettere l'assunzione delle prostaglandine a casa, si adegua a pratiche sicure, sperimentate a livello internazionale;

4. al fatto che tali farmaci possono essere utilizzati non solo in caso di richiesta di interruzione volontaria della gravidanza ai sensi della legge 194/78 ma anche nell'induzione dei casi di aborto interno oppure di aborto spontaneo incompleto;
5. al notevole risparmio economico utilizzando l'aborto farmacologico invece dell'aborto chirurgico, sia in caso di interruzione volontaria della gravidanza che di aborto spontaneo;



Tenuto conto, inoltre, che alla luce delle più recenti evidenze scientifiche (*Shaw KA et al, Obstet Gynecol, 2013; Abbas DF, Obstet Gynecol, 2016; Prodan N et al, Arch Gynecol Obstet, 2019; WHO handbook, 2014; Schreiber C et al, Semin Reprod Med, 2005*) e nel rispetto delle linee guida delle Società scientifiche internazionali (ACOG, *Obstet Gynecol, 2005; IPPF, International Planned Parenthood Federation, 2008; FIGO, Int J Gynaecol Obstet, 2011*), l'interruzione volontaria di gravidanza attraverso il metodo farmacologico è una procedura che permette di limitare gli accessi in ospedale e, di conseguenza, in epoca di pandemia SARS-COV-2, di ridurre il rischio di contagio;

Ritenuto che, per quanto riguarda la modalità organizzativa, è essenziale una rete consultorio/ospedale efficiente ed in specifico l'aborto farmacologico può essere eseguito anche presso strutture ambulatoriali/consultori pubblici adeguatamente attrezzati, funzionalmente collegati all'ospedale ed autorizzati dalla Regione;

Sentito il dott. Giampiero Camera, dirigente dell'Ufficio 2 della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico;

Sentito il dott. Nicola Magrini, direttore generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco;

Sentite la dott.ssa Cristina Tamburini, direttore dell'Ufficio 9 della Direzione generale della Prevenzione sanitaria, e la dott.ssa Sara Terenzi, dirigente medico dell'Ufficio 9 della medesima Direzione generale;

Tenuto conto delle considerazioni emerse nello sviluppo del dibattito;

Tutto ciò premesso, dal punto di vista tecnico-scientifico, all'unanimità

ESPRIME

parere favorevole al ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico fino a 63 giorni pari a 9 settimane compiute di età gestazionale presso strutture ambulatoriali /consultori pubblici adeguatamente attrezzati, funzionalmente collegati all'ospedale ed autorizzati dalla Regione oppure di day hospital

RITIENE NECESSARIO

al fine di favorire, ove possibile, il ricorso all'interruzione di gravidanza con metodo farmacologico, in regime di day hospital e in regime ambulatoriale, come in uso nella gran parte degli altri Paesi europei (*Jones RK et al, Perspect Sex Reprod Health, 2002; Royal College Obstetricians Gynecologists, RCOG, 2020; Parsons JA, Health Policy, 2020; HAS-CNGOF, 2020; Ireland Health Service, 2020*), in maniera omogenea su tutto il territorio nazionale, provvedere all'aggiornamento delle Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con l'uso di mifepristone (RU486) e prostaglandine (*Cioffi A et al, Sex Reprod Health, 2020*).

Pertanto

ESPRIME



parere favorevole al documento *"Linee di indirizzo sull'interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine"* che costituisce parte integrante del presente parere (allegato 1).

Tuttavia

FA RILEVARE

che l'applicazione delle predette *"Linee di indirizzo sull'interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine"* potrebbe essere limitata:

- dalla vigenza della citata Delibera AIFA n.14 del 30 luglio 2009 che vincola il percorso di utilizzo della specialità medicinale Mifegyne (mifepristone) prevedendo che:
 - ✓ *"...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 n. 194/78 dal momento dell'assunzione del farmaco fino alla verifica dell'espulsione del prodotto del concepimento. ;"*
 - ✓ *"...l'assunzione del farmaco deve avvenire entro la settima settimana di amenorrea"*;
- dalle attuali indicazioni terapeutiche del misoprostolo che, come riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto RCP (AIFA 21 maggio 2020), è *"indicato per l'interruzione medica della gravidanza a sviluppo intrauterino, in seguito all'uso del mifepristone, da attuarsi fino al 49° giorno di amenorrea"* ed è controindicato, in combinazione con mifepristone per l'interruzione medica della gravidanza *"in epoca della gravidanza superiore ai 49 giorni di amenorrea"*

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE

*F.to dott.ssa Maria Alario

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE

*F.to prof. Giuseppe Remuzzi

** firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art.3, comma 2, del D.lgs. n. 39/1993*

Allegato 1 *"Linee di indirizzo sull'interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine"* - 4 agosto 2020





Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ

SESSIONE LII

SEZIONE V

LINEE DI INDIRIZZO SULLA INTERRUZIONE VOLONTARIA DI GRAVIDANZA con mifepristone e prostaglandine

Documento allegato al parere del 4 agosto 2020



Premessa

I criteri in base ai quali in Italia viene attuata la procedura di interruzione di gravidanza con metodo farmacologico sono definiti attualmente dalle **LINEE DI INDIRIZZO SULLA INTERRUZIONE VOLONTARIA DI GRAVIDANZA con mifepristone e prostaglandine**, elaborate e poi approvate in data 24 giugno 2010 dalla Commissione appositamente istituita su indicazione del Consiglio Superiore di Sanità (CSS).

In particolare, il CSS, con il parere espresso in data 18 marzo 2004, ritenne necessario prevedere il regime di ricovero ordinario per l'intera procedura abortiva e tra le motivazioni addotte si cita anche *"la non prevedibilità del momento in cui avviene l'aborto"* oltreché *"il rispetto della legislazione vigente che prevede che l'aborto avvenga in ambito ospedaliero"*.

Inoltre fu indicato dal CSS, con il parere espresso in data 20 dicembre 2005, 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"*. Il regime di ricovero, ad oggi, attiva una procedura che viene chiusa al termine del percorso terapeutico.

Con la delibera AIFA n. 14 del 30 luglio 2009, è stata autorizzata l'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"*; *"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'art. 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"*.

Nelle predette Linee di Indirizzo veniva ribadito che l'interruzione volontaria di gravidanza attraverso il metodo farmacologico è una procedura distinta in più fasi che si basa sull'assunzione di almeno due principi attivi diversi, il mifepristone (RU486) e una prostaglandina, a distanza di 48 ore l'uno dall'altro.



Sono disponibili, attraverso la Relazione al Parlamento del Ministro della Salute sulla attuazione della Legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza - Legge 194/78, dati raccolti in maniera sistematica ed elaborati sull'utilizzo del metodo farmacologico a far data dall'anno 2010 (*Ministero della Salute, 2019*) così come del resto già da diversi anni praticato in altri Paesi (*National Institute for Health and Care Excellence, 2019*) e come raccomandato per gli aborti precoci nelle linee guida elaborate dall'OMS (*Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems - Second edition. WHO, 2012*) e da altre Agenzie internazionali (*IPPF, International Planned Parenthood Federation, 2008*).

In particolare, l'OMS raccomanda la somministrazione orale di mifepristone e misoprostolo per la donna fino alla 9^a settimana di gestazione (*WHO, 2012; WHO, 2018a; WHO, 2018b; WHO Task Force, BJOG, 2000; WHO Task Force Acta Obstet Gynecol Scand, 2001*).

Nel nostro Paese il ricorso all'aborto farmacologico varia molto da Regione a Regione sia per quanto riguarda il numero di interventi che per il numero di strutture che lo effettuano (*Ministero della Salute, 2019*). Valori percentuali più elevati si osservano nell'Italia settentrionale, in particolare in Piemonte (44,1% di tutte le IVG nel 2018), Liguria (38,0%), Emilia Romagna (36,9%), Toscana (29,3%) e Puglia (27,8%). Queste percentuali aumentano se si considerano solo le IVG effettuate entro 7 settimane di gestazione (epoca gestazionale massima in cui si raccomanda, ad oggi, di usare questa metodica in Italia), con un intervento su 2 fatto con tale metodica.

Dalla raccolta dati *ad hoc* effettuata nel 2010-2011 si era rilevato che, sebbene la gran parte delle Regioni e delle strutture avessero adottato come regime di ricovero quello ordinario con l'ospedalizzazione, molte donne (76%) hanno richiesto la dimissione volontaria dopo la somministrazione di Mifepristone o prima dell'espulsione completa del prodotto abortivo, con successivi ritorni in ospedale per il completamento della procedura (*Ministero della Salute, 2019*). Comunque nel 95% dei casi queste donne sono tornate al controllo nella stessa struttura. Inoltre nel 96,9% dei casi non vi era stata nessuna complicazione immediata e la necessità di ricorrere per terminare l'intervento con isterosuzione o per revisione della cavità uterina si era presentata nel 5,3% dei casi. Anche al controllo post dimissione nel 92,9% dei casi non era stata riscontrata nessuna complicanza (*Ministero della Salute, 2019*). Questi dati sono simili a quanto rilevato in altri Paesi e a quelli riportati



in letteratura e sembrano confermare la sicurezza di questo metodo (*Ministero della Salute, 2019*).

Nel 2018, utilizzando i dati Istat (*ISTAT, 2018*), è stato possibile rivalutare l'entità delle complicanze in caso di utilizzo del Mifepristone+prostaglandine. Nel 96,5% dei casi non sono state riportate complicanze immediate (percentuale simile a quella del 2010-2011), e solo nel 2,4% dei casi è stato necessario ricorrere all'isterosuzione o alla revisione della cavità uterina per terminare l'intervento, indicando un miglioramento negli anni dell'effettuazione della procedura (*Ministero della Salute, 2019*).

Nel corso degli anni diverse Regioni hanno adottato percorsi assistenziali che prevedono il day hospital ed il regime ambulatoriale e ciò, come si evince dai dati raccolti ed analizzati, non ha modificato le percentuali di complicanze immediate o tardive registrate nel corso degli anni (*Ministero della Salute, 2019*).

Nel contesto della situazione pandemica, il Ministero della Salute ha emanato alcune disposizioni contenenti linee di indirizzo organizzative dei servizi ospedalieri e territoriali in corso di emergenza COVID-19, finalizzate alla rimodulazione dei servizi di assistenza e alla separazione dei percorsi clinico-assistenziali ricomprendendo l'IVG tra le prestazioni sanitarie indifferibili per l'ambito ginecologico. In proposito si richiamano le seguenti disposizioni:

- Circolare n. 7422 del 16.03.2020 "*Linee di indirizzo per la rimodulazione dell'attività programmata differibile in corso di emergenza Covid-19*"
- Circolare n. 7865 del 25.03.2020 "*Aggiornamento delle linee di indirizzo organizzative dei servizi ospedalieri e territoriali in corso di emergenza COVID-19*"
- Circolare n. 8076 del 30.03.2020 "*Chiarimenti rif. linee di indirizzo per la rimodulazione dell'attività programmata differibile in corso di emergenza Covid-19*".

Estensione interruzione volontaria della gravidanza fino a 63 giorni di età gestazionale

La Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) è stata formalmente consultata dal Consiglio Superiore di Sanità (CSS) con nota della Direzione generale degli organi collegiali per la tutela della salute, prot.0001558, del 24 giugno 2020, a seguito della richiesta avanzata dal Gruppo di Lavoro istituito nell'ambito della Sezione V del CSS per l'istruttoria della richiesta concernente "*Aggiornamento Linee di indirizzo sull'interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone (RU486) e prostaglandine. Richiesta parere tecnico al Consiglio Superiore di Sanità (CSS)*".



In merito ai quesiti posti con la predetta richiesta, circa il ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico, la SIGO, con nota del 25 giugno 2020 (allegato 1), ha espresso parere favorevole al ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico fino a 63 giorni pari a 9 settimane compiute di età gestazionale ed in regime ambulatoriale/consultoriale oppure di Day Hospital. Il parere espresso dalla SIGO è stato condiviso con tutte le Confederate che compongono la Federazione SIGO.

Il suddetto parere è stato formulato in base:

1) a quanto esplicitamente già espresso nella legge 194/78, in specifico articoli 8 e 15:

Art 8: strutture autorizzate a praticare le IVG "L'IVG è praticata da un medico del servizio ostetrico-ginecologico presso un ospedale generale. Nei primi 90 giorni l'IVG può essere praticata anche presso case di cura autorizzate dalla regione....Nei primi 90 giorni gli interventi di interruzione della gravidanza dovranno altresì poter essere effettuati.... presso poliambulatori pubblici adeguatamente attrezzati, funzionalmente collegati agli ospedali ed autorizzati dalla regione."

Art.15: ... "sull'uso delle tecniche più moderne, più rispettose dell'integrità fisica e psichica della donna e meno rischiose per l'interruzione della gravidanza."

2) a quanto noto dalla letteratura scientifica.

L'aborto farmacologico ottenuto mediante la somministrazione di Mifepristone seguita dalla somministrazione di prostaglandine PGE (Misoprostolo o Gemeprost) può essere praticato fino a 63 giorni di età gestazionale, come autorizzato da EMA (EMA/H/A-31/693, 2007) e riportato nella scheda tecnica del farmaco dall'AIFA (AIFA, 1 agosto 2018). Non esistono evidenze scientifiche che sconsiglino la somministrazione di tali farmaci tra la settima e la nona settimana e che giustifichino la limitazione a 7 settimane introdotta in precedenza in Italia. È riportato un lieve aumento della necessità di revisione chirurgica tra 50 e 63 giorni rispetto a meno di 49 giorni (8-10 % vs 4 -5 %) (Schreiber C et al, Semin Reprod Med, 2005): questo significa che anche 8-9 settimane (fra 50 e 63 giorni di età gestazionale) in oltre il 90% dei casi non vi è necessità di un intervento chirurgico con notevole riduzione di complicanze



Il Mifepristone può essere somministrato, sia in Consultorio che nell'Ambulatorio ospedaliero dedicato al momento del primo accesso. L'efficacia del Mifepristone è sovrapponibile sia alla dose di 200 mg che alla dose di 600 mg (*WHO Task Force, BJOG, 2000; Schreiber C et al, Semin Reprod Med, 2005*). La somministrazione è per via orale. Dopo la somministrazione di Mifepristone la donna può essere rinviata a casa. La assunzione delle PGE è prevista di regola 36-48 ore dopo l'assunzione di Mifepristone (ma può avvenire anche dopo 24 o 72 ore senza compromettere significativamente il successo della metodica) (*Schreiber C et al, Semin Reprod Med, 2005; Deb S et al, Aust J Gen Pract. 2020; Schmidt-Hansen M et al, BMJ Sex Reprod Health. 2020*). L'assunzione di prostaglandine può avvenire in Ospedale (secondo accesso in Day-Hospital) o anche, se la donna lo desidera, a casa. Se la donna sceglie di assumere le prostaglandine a casa, è necessario verificare con lei che non esistano controindicazioni a ciò, ovvero: la donna è da sola a casa, non è possibile che raggiunga l'ospedale con facilità, non è in grado di ben comprendere quello che le accadrà, è molto in ansia o non è in grado di rispettare le raccomandazioni per la successiva verifica del successo del trattamento o altre valutazioni del medico (*Deb S et al, Aust J Gen Pract. 2020; Lee S, et al, Obstet Gynecol Clin North Am. 2020; Shochet T et al, Contraception. 2020; Pereira KM et al, Am J Public Health. 2020; Alam B et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020; Gambir K et al, Cochrane Database Syst Rev. 2020; Fiala C et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020; DeNicola N et al, Obstet Gynecol. 2020*).

3) a quanto espresso anche recentemente da Società scientifiche internazionali.

Varie Società scientifiche internazionali, compresa la FIGO (Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia) (*FIGO, Int J Gynaecol Obstet, 2011*), a cui anche la SIGO appartiene, ed anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (*WHO, 2012; WHO Task Force, BJOG, 2000*) si sono espresse favorevolmente.

L'assunzione delle prostaglandine a casa senza necessità di un secondo accesso in Ospedale è attualmente permessa in molti paesi d'Europa (Regno Unito, Svezia, Francia, Austria) oltre che negli USA (*Royal College Obstetricians Gynecologists, RCOG, 2020; NICE, 2019; Parsons JA, Health Policy. 2020; HAS-CNGOF, 2020; Ireland Health Service, 2020; ACOG, 2014; Dineley B et al, PLoS One, 2020*). In Francia la possibilità di assunzione dei farmaci per l'aborto medico interamente al di fuori dell'Ospedale è permessa fino alla settima settimana dal 2001, ma ora, nel contesto della pandemia COVID, il College National Gyn Ost Francaise (CNGOF) e



la Haute Autorité de Santé ha esteso tale possibilità anche a 8 e 9 settimane (HASCNGOF, 2020). Quindi, la scelta di permettere l'assunzione delle prostaglandine a casa, si adegua a pratiche sicure, sperimentate a livello internazionale

4) al fatto che tali farmaci possono essere utilizzati non solo in caso di richiesta di interruzione volontaria della gravidanza ai sensi della legge 194/78 ma anche nell'induzione dei casi di aborto interno oppure di aborto spontaneo incompleto

5) al notevole risparmio economico utilizzando l'aborto farmacologico invece dell'aborto chirurgico, sia in caso di interruzione volontaria della gravidanza che di aborto spontaneo.

Organizzazione dell'interruzione volontaria della gravidanza e gestione del dolore

La SIGO, inoltre, interpellata con successiva nota della DGOCTS , prot. n. 0001589, del 2 luglio 2020, al fine di acquisire delucidazioni in merito ad aspetti organizzativi della interruzione volontaria di gravidanza con Mifepristone (RU486) e prostaglandine, e a specifici aspetti clinici, quali la gestione del dolore, ha fornito, con nota del 6 luglio 2020 (allegato 2), indicazioni utili alla pratica clinica che di seguito si riportano.

Per quanto riguarda la modalità organizzativa, è essenziale una rete consultorio/ospedale efficiente ed in specifico l'aborto farmacologico può essere eseguito anche presso strutture ambulatoriali/consultori adeguatamente attrezzati, funzionalmente collegati all'ospedale ed autorizzati dalla Regione. Alla donna deve essere consegnata una relazione clinica che riporti i dati essenziali e che deve portare con sé nei successivi controlli oppure se si deve recare in ospedale. La donna deve essere informata che deve recarsi in ospedale in caso di sanguinamento abbondante (può essere considerato il criterio di due pannolini maxi in un'ora per due ore consecutive) (Alam B et al, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; Fiala C et al, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020).

Può essere utilizzata una modalità organizzata di monitoraggio e reperibilità telefonica (la cosiddetta telemedicina, preferibilmente su piattaforme dedicate) che consenta un adeguato sostegno alla donna (Lee S et al, *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2020; DeNicola N et al, *Obstet Gynecol.* 2020).



Va ricordato anche l'aspetto amministrativo, per una corretta consuntivazione della prestazione è necessario prevedere la voce specifica nel Nomenclatore tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali che includa tutto l'iter dalla somministrazione dei due farmaci agli esami alle visite di controllo, senza partecipazione alla spesa.

Nella visita di controllo va inclusa la consulenza contraccettiva in modo da evitare la ripetizione dell'interruzione volontaria della gravidanza (le IVG ripetute rappresentano una percentuale importante in Italia) con una appropriata presa in carico dell'intero percorso pre e post-interruzione volontaria della gravidanza come previsto dalla normativa vigente e come suggerito dalle linee-guida internazionali (WHO, 2012). In quest'ottica è opportuno prevedere la prescrizione gratuita dei contraccettivi a tutela della salute della donna, con un conseguente importante risparmio economico.

Per quanto riguarda la gestione del dolore, è indispensabile informare la donna della sintomatologia successiva e prescrivere i farmaci antidolorifici necessari (FANS quali ibuprofene, ketorolac per os o IM oppure oppiacei quali tramadolo per os o paracetamolo associato a codeina per os) (Kemppainen V et al, *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; Deb S et al, *Aust J Gen Pract.* 2020).

Tempi di efficacia di mifepristone/misoprostolo

Il Mifepristone viene assorbito bene per os e raggiunge un picco plasmatico in circa due ore nelle donne in gravidanza. Concentrazioni plasmatiche di 2-2.5 ug/ml si ritrovano dopo una dose di 200, 400 o 800 mg (Schreiber C et al, *Semin Reprod Med*, 2005; Heikinheimo O et al, *Contraception.* 1986). La sua emivita è di 19 ore.

E' un antiprogestinico che causa la separazione del trofoblasto dalla decidua. Inoltre sensibilizza l'utero gravido e la cervice alle prostaglandine (Mahajan DK et al, *Fertil Steril*, 1997; Hermann WL et al, 1985; Swahn ML et al, *Br J Obstet Gynaecol.* 1988).

La contrattilità uterina aumenta, dopo somministrazione di mifepristone, dopo 24-36 ore. A questo punto il miometrio è cinque volte più sensibile alle prostaglandine (Swahn ML et al, *Br J Obstet Gynaecol.* 1988). Se il mifepristone è utilizzato da solo, la percentuali di successo in termini di interruzione di gravidanza è inferiore (circa 70% contro il 99% dell'associazione) (Schreiber C et al, *Semin Reprod Med*, 2005).

Nonostante sia preferibile attendere almeno 24-48 per somministrare misoprostolo, l'effetto sensibilizzante del mifepristone può verificarsi anche in significativo anticipo (Creinin MD et al, *Obstet Gynecol.* 2004). Per la tempistica però, la maggiore percentuale di successo occorre proprio tra le 24 e le 48 (ottimale) ore, se la pratica



è esperita entro il 63° giorno (Schreiber C et al, *Semin Reprod Med*, 2005; Shaw KA et al, *Obstet Gynecol*, 2013). Nel secondo e nel terzo trimestre (oltre il 90° giorno), la somministrazione di misoprostolo dopo mifepristone a distanza di 24 ore raggiunge i migliori effetti (Prodan N et al, *Arch Gynecol Obstet*, 2019). In tal senso è anche da notare che la riduzione dell'intervallo di somministrazione non compromette efficacia e sicurezza del trattamento combinato.

Non esiste tuttavia la possibilità di prevedere quando l'effetto del mifepristone inizia e soprattutto di avere certezza dell'efficacia. Per tale motivo non è prevedibile la tempistica reale dell'aborto, che può variare significativamente sul piano della risposta individuale e anche in base ad altri fattori (giorni di gestazione, età della donna, eventuali comorbidità, fattori ambientali, etc.). L'espulsione deve essere comunque confermata ecograficamente entro 10-15 giorni dopo la somministrazione di misoprostolo (Schreiber C et al, *Semin Reprod Med*, 2005).

Alcuni effetti collaterali, come il bleeding vaginale, non sono controllabili dal punto di vista temporale. Circa il 10% delle donne che utilizzano questo metodo presentano un bleeding di oltre 30 giorni, ed alcune hanno necessitato trasfusione (Spitz IM et al, *N Engl J Med*, 1998).

In conclusione, anche in presenza di numerosi studi sul timing di efficacia di mifepristone + misoprostolo, non si può avere assoluta certezza che questo possa essere atteso in tutta la popolazione. Il tempo di efficacia può quindi variare significativamente da poche ore a qualche giorno (Schreiber C et al, *Semin Reprod Med*, 2005).

Ciò premesso e alla luce delle più recenti evidenze scientifiche (Shaw KA et al, *Obstet Gynecol*, 2013; Abbas DF, *Obstet Gynecol*, 2016; Prodan N et al, *Arch Gynecol Obstet*, 2019; WHO handbook, 2014; Schreiber C et al, *Semin Reprod Med*, 2005) e nel rispetto delle linee guida delle Società scientifiche internazionali (ACOG, *Obstet Gynecol*, 2005; IPPF, *International Planned Parenthood Federation*, 2008; FIGO, *Int J Gynaecol Obstet*, 2011), l'interruzione volontaria di gravidanza attraverso il metodo farmacologico è una procedura che permette di limitare gli accessi in ospedale e, di conseguenza, in epoca di pandemia SARS-COV-2, di ridurre il rischio di contagio.

Al fine di favorire, ove possibile, il ricorso all'interruzione di gravidanza con metodo farmacologico, in regime di day hospital e in regime ambulatoriale, come in uso nella gran parte degli altri Paesi europei (Jones RK et al, *Perspect Sex Reprod Health*, 2002; Royal College Obstetricians Gynecologists, RCOG, 2020; Parsons JA, *Health*



Policy, 2020; HAS-CNGOF, 2020; Ireland Health Service, 2020), in maniera omogenea su tutto il territorio nazionale, appare quanto mai opportuno dunque provvedere all'aggiornamento delle Linee di indirizzo sull'IVG con l'uso di mifepristone (RU486) e prostaglandine (*Cioffi A et al, Sex Reprod Health, 2020*).

LINEE DI INDIRIZZO

Percorso assistenziale

Il Consultorio familiare, luogo istituzionale di applicazione della legge 194/78, ha il ruolo strategico di tutela e promozione della salute della donna e presso il Consultorio, la donna deve essere presa in carico; è nel Consultorio familiare che si svolgeranno colloquio preliminare, certificazione, anamnesi (se non ancora in possesso della donna), valutazione clinica e valutazione psicologica. In alternativa al Consultorio che si sviluppa con molte diversità organizzative nel territorio nazionale, il percorso può esser preso in carico da realtà ambulatoriali delle strutture sanitarie e istituzionali, come ambulatori di ginecologia e ostetricia.

Durante il colloquio tracciabile (telefonico o diretto) con l'operatore sanitario si dovranno considerare tutti gli elementi che inducono la donna all'intervento. L'atto farmacologico si articola in un percorso temporale piuttosto lungo, quasi mai inferiore ai tre giorni e non sono da sottovalutare eventuali implicazioni, importanti dal punto di vista psicologico, per la donna che ha deciso di sottoporsi all'interruzione volontaria di gravidanza.

Si rende pertanto necessario ed essenziale che il medico acquisisca il consenso informato da parte della donna affinché la stessa sia pienamente consapevole dell'intera procedura farmacologica, delle alternative disponibili (quale l'interruzione chirurgica della gravidanza) e di eventuali eventi avversi e possa esprimere di conseguenza le proprie scelte e valutazioni (*Abdel-Aziz E et al, J Obstet Gynaecol, 2004; Alam B et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020; Ashok PW et al, Hum Reprod, 2002; Bartley J et al, Contraception, 2000; Bollettino Unico del farmaco, 2007; Christin-Maitre S et al, N Engl J Med, 2000; Colwill AC et al, Obstet Gynecol, 2019; Fiala C et al, Obstet Gynaecol, 2019; Gary MM et al, Ann Pharmacother, 2006; Gatter M et al, Contraception, 2015; Ho PC, BJOG, 2017; Kemppainen V et al, Acta Obstet Gynecol Scand, 2020; Kruse B et al, Am J Obstet Gynecol, 2000; Lui MW et al, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2020; Say L et al, Cochrane Database Syst Rev, 2005; Virk J et al, N Engl J Med, 2007*).



L'équipe del consultorio familiare, dove sia possibile organizzare un percorso ambulatoriale, provvederà a somministrare il trattamento farmacologico in autonomia, garantendo gli spazi idonei e il personale dedicato. In alternativa, il consultorio si deve raccordare con la struttura ospedaliera che prenderà in carico la donna per il trattamento farmacologico o per un eventuale intervento di revisione della cavità uterina in caso di mancata o incompleta espulsione del tessuto abortivo. La prima somministrazione farmacologica di mifepristone (RU486) potrebbe essere comunque compito del consultorio.

Le strutture pubbliche del Sistema sanitario nazionale e quelle private convenzionate ed autorizzate dalle Regioni e i consultori (Legge 194/78 – Art.8) sono il luogo istituzionale per l'esecuzione dell'intervento.

Alla donna andrà richiesta una attiva collaborazione nella procedura di interruzione farmacologica della gravidanza.

I criteri di ammissione della donna al trattamento si basano su:

- Gravidanza in utero con amenorrea/datazione ecografica fino a 63 gg.
- Documento/certificato di richiesta IVG
- Consenso informato, debitamente compilato e sottoscritto
- Disponibilità ad effettuare il controllo a distanza, dopo 14 giorni dalla somministrazione di prostaglandine (misoprostolo).

Devono quindi essere presi in considerazione:

- Criteri clinici

a) indicazioni particolari che potrebbero essere rappresentate da:

- Problemi psicologici a sottoporsi ad intervento chirurgico
- Allergie a farmaci anestetici
- Difficoltà anatomiche di accesso alla cavità uterina.

b) assenza di controindicazioni, quali ad esempio:

- Sospetto di gravidanza extrauterina o di masse annessiali non precedentemente diagnosticate (fibromi uterini sintomatici *) (1);
- IUD in sede (2)
- Grave anemia (3)
- Allergia a uno dei farmaci (4)



- Porfiria ereditaria (5)
- Coagulopatie o trattamento in corso con anticoagulanti
- Trattamento in corso con corticosteroidi o insufficienza surrenale (6)
- Altre malattie sistemiche gravi (7)
- Allattamento al seno (8)

(*) Condizioni cliniche da affidare alla valutazione del singolo medico:

(1) I fibromi possono ostacolare le contrazioni efficaci ed aumentare l'emorragia

(2) Inclusione dopo la rimozione

(3) (Hb < 7g/dl)

(4) L'allergia ai farmaci è estremamente rara

(5) Il progesterone è stato associato nella patogenesi degli attacchi acuti di porfiria ed alcuni studi su embrione di pollo suggeriscono che il mifepristone può aumentare gli attacchi

(6) Il Mifepristone ha effetti antiglicocorticoidi

(7) valutazioni da affidare alla valutazione del singolo medico: (Es: malattia epatica, renale o respiratoria severa Iipertensione non controllata, malattia cardiovascolare (angina, valvulopatie, aritmie, scompenso cardiaco, convulsioni non controllate, ipertensione da causa non determinata, diabete complicato, immunodeficienza (compreso AIDS) disturbi intestinali in atto, ecc); Le donne con malattie sistemiche sono state generalmente escluse dalle sperimentazioni cliniche controllate, per cui non esistono informazioni sugli effetti dei farmaci in queste condizioni

(8) Entrambi i farmaci passano nel latte materno, anche se il mifepristone non è più rintracciabile dopo 11 giorni e il misoprostolo scompare in meno di 2 giorni

(Ashok PW et al, Acta Obstet Gynecol Scand, 2005; Bygdeman M et al, Contraception, 1985; Bollettino Unico del farmaco, 2007; Gary MM et al, Ann Pharmacother, 2006; Gatter M et al, Contraception, 2015; Goldstone P et al, Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2017; Henderson JT et al, Contraception, 2005; Kruse B et al, Am J Obstet Gynecol, 2000; Spitz IM et al., Contraception, 1993; Tang OS et al, Int J Gynaecol Obstet, 2007)

- Criteri non clinici

In primo luogo va garantito, in considerazione del fatto che la procedura è in parte autogestita dalla donna stessa, che la donna abbia chiaramente compreso il percorso e la possibilità che vi aderisca compiutamente (ad esempio vanno attentamente valutate per una esclusione: pazienti molto ansiose, con una bassa soglia di tolleranza al dolore, con condizioni socio abitative troppo precarie, con impossibilità di raggiungere il Pronto Soccorso Ostetrico-Ginecologico entro 1 ora). Stante quanto sopra, per le donne straniere si deve accertare l'avvenuta comprensione linguistica della procedura e dei sintomi che la donna stessa deve valutare autonomamente (intensità del dolore, sanguinamento, ecc.).



Alle minorenni è consigliabile offrire l'IVG farmacologica in ricovero ordinario dopo aver acquisito il consenso dei genitori/autorizzazione giudice tutelare e aver sottoposto la minore a consulenza psicologica valutando difficile l'adesione al percorso terapeutico in tale situazione.

1. Deve essere data una completa informazione in merito alle possibili metodiche per l'interruzione volontaria di gravidanza: aborto chirurgico/aborto farmacologico sottolineando il fatto che:

- per quanto riguarda l'aborto chirurgico (isterosuzione-Karman), esso richiede una permanenza in ospedale, in genere di 4-8 ore;
- l'ammissione al trattamento con metodo farmacologico delle donne in gravidanza con amenorrea fino a sessantatré giorni (corrispondente a una misura della lunghezza vertice-sacro rilevata ecograficamente inferiore o uguale a 26 mm), anziché entro i quarantanove giorni come indicato nelle linee di indirizzo approvate in data 24 giugno 2010 dalla Commissione appositamente istituita, prevede la somministrazione in momenti successivi di due farmaci (mifepristone e un farmaco della famiglia delle prostaglandine, meglio se misoprostolo, che ha dimostrato di indurre i minori effetti collaterali e avere la maggiore percentuale di successo, consentendo la contemporanea somministrazioni di anti-infiammatori a scopo analgesico senza compromettere l'effetto del farmaco). La sua efficacia è del 93-95% e, quindi, nel 5% circa dei casi è necessario sottoporsi comunque ad un intervento chirurgico di revisione della cavità uterina per completare l'aborto o fermare un'emorragia importante in atto.

2. Nella descrizione del metodo farmacologico, va specificato che le maggiori complicazioni riguardano il sanguinamento con necessità di emostasi chirurgica (Miech MP, *Ann Pharmacother*, 2007), l'anemia con necessità di trasfusione (2:1000 casi), l'infezione (ad esempio: *Clostridium Sordelli*) (Baulieu EE, *N Engl J Med*, 2006; Cohen AL et al, *Obstet Gynecol*, 2007; Fischer M, et al, *N Engl J Med*, 2005; Greene MF, *N Engl J Med*, 2005; Shannon C et al, *Contraception*, 2004), la cui incidenza può essere aumentata dalla somministrazione di prostaglandina per via vaginale.

La donna deve sapere che:

3. non è possibile stimare a priori il momento dell'espulsione dell'embrione. Dalla letteratura scientifica è noto infatti che, mediamente, il 5% delle donne espelle l'embrione solo dopo il primo farmaco; il 60% entro 4-6 ore dal secondo farmaco;



20-25% entro 24 ore e il 10% nei giorni successivi; qualora il protocollo applicato preveda due somministrazioni successive di prostaglandine, la percentuale si aggira intorno all'85% (*Schreiber C et al, Semin Reprod Med, 2005*).

4. Quantità e qualità di effetti collaterali (sanguinamento, vomito, nausea, crampi dolorosi addominali, aumento temperatura, mal di testa; diarrea transitoria) sono variabili e non stimabili a priori, ma comunque controllabili mediante la somministrazione preventiva di anti-infiammatori. Se invece la febbre compare dopo la dimissione dall'ospedale è fondamentale recarsi subito in un punto di Pronto Soccorso Ostetrico-Ginecologico per una visita e un controllo ecografico.

5. Anche nei giorni successivi, dopo la dimissione, si potranno avere perdite di sangue, come un flusso mestruale abbondante, che sono da considerarsi normali e possono durare fino a circa 10 giorni. Se le perdite fossero importanti, cioè se si dovessero cambiare 4 assorbenti esterni *maxi o large* nel tempo di 2 ore, è fondamentale andare subito in Pronto Soccorso per una visita e un controllo ecografici.

6. Poiché è sempre facoltà della donna avere un ripensamento e decidere di sospendere il trattamento e proseguire la gravidanza, è necessario fornire informazioni in relazione al momento dell'interruzione del trattamento e quindi degli eventuali rischi presenti in caso di continuazione della gravidanza stessa.

7. Per i ricoveri ospedalieri, la chiusura del *day hospital* avviene solo dopo verifica ecografica dell'avvenuta espulsione dell'embrione, e solo se tale espulsione è completa.

8. È necessario attenersi scrupolosamente alle indicazioni prescritte alla dimissione, anche per ridurre i rischi di infezioni uterine. In caso di marcata astenia, svenimenti, nausea, vomito, diarrea persistente, anche in assenza di febbre, è fondamentale recarsi immediatamente in Pronto Soccorso Ostetrico-Ginecologico per una visita, un'ecografia e degli esami del sangue.

9. È indispensabile effettuare una visita ambulatoriale di controllo entro 14 giorni dalla somministrazione delle prostaglandine qualora alla dimissione successiva alla somministrazione di due dosi di prostaglandine l'aborto fosse incompleto. Solo dopo tale controllo può infatti considerarsi conclusa la procedura in quanto effettuando un'ecografia si può verificare l'assenza di residui di tessuto abortivo ed alla visita escludere eventuali complicanze (se necessario in base ai risultati degli accertamenti sarà effettuata una revisione chirurgica della cavità uterina, in anestesia locale o generale) (*Schreiber C et al, Semin Reprod Med, 2005; Fiala C et al, Eur J Obstet*



Gynecol Reprod Biol, 2003; Markovitch O et al, J Clin Ultrasound, 2006; Paul M et al, Am J Obstet Gynecol, 2000; Schmidt-Hansen M et al, Am J Obstet Gynecol, 2020).

Procedura farmacologica

PRE-INTERVENTO

(in consultorio o presso il servizio ostetrico ginecologico dei P.O.)

- anamnesi e valutazione ginecologica (ecografia per definire con certezza l'epoca gestazionale e per escludere gravidanze extrauterine)
- colloquio informativo sulle metodiche di IVG
- richiesta del consenso informato attraverso la compilazione del modulo specifico
- rilascio della certificazione prevista dall'art.5 della L. 194/78 per le donne che ne sono sprovviste
- organizzazione del ricovero nel tempo utile tenendo conto delle disposizioni della L. 194/78
- esecuzione del prelievo di sangue per valutare: HCG Beta (se necessario), emocromo completo, gruppo sanguigno e fattore Rh.

1° GIORNO:

accesso ambulatoriale/ricovero in Day Hospital.

- controllo clinico e degli esami ematochimici da parte del ginecologo
- previa valutazione dell'eventuale necessità di profilassi antibiotica, alla donna viene somministrato Mifepristone. La dose minima risultata efficace nei trial condotti è 200 mg
- controllo clinico con refertazione delle evidenze in cartella clinica
- invio a domicilio della paziente dopo 30 minuti dalla somministrazione del mifepristone.

2° GIORNO:

La donna è a domicilio

Si raccomanda alla donna di contattare il servizio cui si è rivolta (consultoriale o ospedaliero) in caso di necessità.



3° GIORNO:

accesso consultoriale/ambulatoriale/Ricovero in Day Hospital

Per ridurre i casi di espulsione a domicilio il protocollo prevede la somministrazione distanziata di 2-3 dosi di prostaglandine.

Previo controllo ecografico, se necessario, viene somministrato preventivamente un antinfiammatorio per os (ad es. ibuprofene 600 mg), quindi vengono somministrati 400 microgrammi di prostaglandine (misoprostolo). La via di somministrazione che si è dimostrata più idonea per ottenere in alta percentuale una espulsione è quella buccale, che garantisce un maggior picco iniziale di farmaco in circolo e al contempo una emivita comparabile a quella vaginale. Dopo 3 ore, in caso di mancata o parziale risposta, si procederà a una seconda somministrazione di pari dosaggio. (La dose massima somministrabile è 1200 mcg) (*Alfirevic Z, et al, Health Technology Assessment, 2016*).

Si esegue immunoprofilassi in caso di emogruppo Rh negativo.

Verificata la conclusione dell'evento abortivo, attraverso controllo ecografico transvaginale e controllo clinico delle perdite ematiche, dopo 2 ore circa di osservazione, vengono date indicazioni circa la contraccezione alla donna, che viene poi dimessa con lettera di dimissione in cui sono riportate le raccomandazioni da seguire a domicilio.

In caso di insuccesso del trattamento, la paziente potrà optare o per un ulteriore tentativo con prostaglandine o per l'esecuzione dell'intervento di interruzione di gravidanza con tecnica chirurgica. In entrambi i casi dovrà sottoscrivere un nuovo consenso informato sui rischi connessi alla scelta del metodo.

CONTROLLO POST-INTERRUZIONE VOLONTARIA DELLA GRAVIDANZA

Dopo 14 giorni dalla assunzione delle prostaglandine, su appuntamento già fissato all'atto della dimissione stessa, la donna sarà ricontrollata presso l'ambulatorio-IVG (visita ed ecografia). In tale occasione alla donna verrà offerta consulenza in tema di contraccezione.



Bibliografia

Abbas DF, Blum J, Ngoc NTN, Nga NTB, Chi HTK, Martin R, Winikoff B. Simultaneous Administration Compared With a 24-Hour Mifepristone-Misoprostol Interval in Second-Trimester Abortion: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2016 Nov;128(5):1077-1083.

Abdel-Aziz E, Hassan IM, Al-Taher H. Assessment of women's satisfaction with medical termination of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2004 Jun;24(4):429-33.

ACOG. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines of obstetrician-gynecologists. Number 67, October 2005. Medical management of abortion. *Obstet Gynecol*. 2005;106 (4):871-882.

Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, Jones LV, Gyte G, Caldwell DM. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*, No. 20.65, 2016 Aug.

American College Obstetricians Gynecologists (ACOG). Practical bulletin 143, 2014 <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2014/03/medical-management-of-first-trimester-abortion>

AIFA Scheda Tecnica Mifepristone. 6 Giugno 2018. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003148_038704_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113

Alam B, Kaler A, Mumtaz Z. Women's voices and medical abortions: A review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Jun;249:21-31.

Ashok PW, Kidd A, Flett GM, Fitzmaurice A, Graham W, Templeton A. A randomized comparison of medical abortion and surgical vacuum aspiration at 10-13 weeks gestation. *Hum Reprod*. 2002 Jan;17(1):92-8.

Ashok PW, Hamoda H, Flett GM, Kidd A, Fitzmaurice A, Templeton A. Psychological sequelae of medical and surgical abortion at 10-13 weeks gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Aug;84(8):761-6.

Bartley J, Tong S, Everington D, Baird DT. Parity is a major determinant of success rate in medical abortion: a retrospective analysis of 3161 consecutive cases of early medical



abortion treated with reduced doses of mifepristone and vaginal gemeprost. *Contraception*. 2000 Dec;62(6):297-303.

Baulieu EE. Deaths from *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med*. 2006 Apr 13;354(15):1645-7.

Bollettino Unico del farmaco. RU486: efficacia e sicurezza di un farmaco che non c'è. XIV N.4., 2007;156-164.

Bygdeman M, Swahn ML. Progesterone receptor blockage. Effect on uterine contractility and early pregnancy. *Contraception*. 1985 Jul;32(1):45-51.

Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM. Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med*. 2000 Mar 30;342(13):946-56.

Cioffi A, Cioffi F, Rinaldi R. COVID-19 and abortion: The importance of guaranteeing a fundamental right. *Sex Reprod Healthc*. 2020 Jun 6;25:100538.

Cohen AL, Bhatnagar J, Reagan S, Zane SB, D'Angeli MA, Fischer M, Killgore G, Kwan-Gett TS, Blossom DB, Shieh WJ, Guarner J, Jernigan J, Duchin JS, Zaki SR, McDonald LC. Toxic shock associated with *Clostridium sordellii* and *Clostridium perfringens* after medical and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol*. 2007 Nov;110(5):1027-33.

Colwill AC, Bayer LL, Bednarek P, Garg B, Jensen JT, Edelman AB. Opioid Analgesia for Medical Abortion: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2019 Dec;134(6):1163-1170.

Creinin MD, Fox MC, Teal S, Chen A, Schaff EA, Meyn LA; MOD Study Trial Group. A randomized comparison of misoprostol 6 to 8 hours versus 24 hours after mifepristone for abortion. *Obstet Gynecol*. 2004 May;103(5 Pt 1):851-9.

Deb S, Subasinghe AK, Mazza D. Providing medical abortion in general practice: General practitioner insights and tips for future providers. *Aust J Gen Pract*. 2020 Jun;49(6):331-337.

DeNicola N, Grossman D, Marko K, Sonalkar S, Butler Tobah YS, Ganju N, Witkop CT, Henderson JT, Butler JL, Lowery C. Telehealth Interventions to Improve Obstetric and Gynecologic Health Outcomes: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2020 Feb;135(2):371-382.

Dineley B, Munro S, Norman WV. Leadership for success in transforming medical abortion policy in Canada. *PLoS One*. 2020 Jan 8;15(1):e0227216. 10.1371/journal.pone.0227216. PMID: 31914156; PMCID: PMC6948737.



EMA. Decisione della Commissione europea concernente l'autorizzazione al commercio di prodotti medicinali per uso umano, 14 giugno 2007: "Mifegyne – mifepristone" (EMA/H/A-31/693). Art. 31. Bruxelles 18 giugno 2007.

Fiala C, Safar P, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Verifying the effectiveness of medical abortion; ultrasound versus hCG testing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Aug 15;109(2):190-5

Fiala C, Agostini A, Bombas T, Cameron S, Lertxundi R, Lubusky M, Parachini M, Saya L, Trumbic B, Gemzell Danielsson K. J. Management of pain associated with up-to-9-weeks medical termination of pregnancy (MTOP) using mifepristone-misoprostol regimens: expert consensus based on a systematic literature review. *Obstet Gynaecol.* 2019 Sep 3:1-11.

Fiala C, Bombas T, Parachini M, Agostini A, Lertxundi R, Lubusky M, Saya L, Danielsson KG. Management of very early medical abortion-An international survey among providers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Mar;246:169-176.

FIGO Working Group on Prevention of Unsafe Abortion and its Consequences; International Federation of Gynecology and Obstetrics The Combination of Mifepristone and Misoprostol for the Termination of Pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2011 Oct;115(1):1-4.

Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, Reagan S, Hacker JK, Van Meter SH, Poukens V, Whiteman DB, Iton A, Cheung M, Dassey DE, Shieh WJ, Zaki SR. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med.* 2005 Dec 1;353(22):2352-60.

Gambir K, Kim C, Necastro KA, Ganatra B, Ngo TD. Self-administered versus provider-administered medical abortion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Mar 9;3(3):CD013181.

Gary MM, Harrison DJ. Analysis of Severe Adverse Events Related to the Use of Mifepristone as an Abortifacient. *Ann Pharmacother.* 2006 Feb;40(2):191-7.

Gatter M, Cleland K, Nucatola DL. Efficacy and safety of medical abortion using mifepristone and buccal misoprostol through 63 days. *Contraception* 2015;91(4):269–73.

Goldstone P, Walker C, Hawtin K. Efficacy and safety of mifepristone-buccal misoprostol for early medical abortion in an Australian clinical setting. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;57(3):366–71.

Greene MF. Fatal infections associated with mifepristone-induced abortion. *N Engl J Med.* 2005 Dec 1;353(22):2317-8.



HAS -CNGOF Reponses rapides dans le cadre du Covid-19 – Interruption volontaire de Grossesse avril 2020 <http://www.cngof.fr/coronavirus-go-cngof?folder=CONTRACEPTION%2B-%2BIVG%2B-%2BCOVID>

Heikinheimo O, Tevilin M, Shoupe D, Croxatto H, Lähteenmäki P. Quantitation of RU 486 in human plasma by HPLC and RIA after column chromatography. *Contraception*. 1986 Dec;34(6):613-24.

Henderson JT, Hwang AC, Harper CC, Stewart FH. Safety of mifepristone abortions in clinical use. *Contraception*. 2005 Sep;72(3):175-8.

Hermann WL, Schlindler AM, Wyss R, Bischoff P. Effects of antiprogesterone RU 486 in early pregnancy and during the menstrual cycle. In: Beaulieu EE, Siegl S eds. *The antiprogesterin steroid RU 486 and human fertility control*. New York: Plenum; 1985:259-262.

Ho PC. Development of medical termination of pregnancy: a review. *BJOG*. 2017 Dec;124(13):1942-1947.

IPPF International Planned Parenthood Federation. First trimester abortion guidelines and protocols. Surgical and medical procedures. 2008.

Ireland Health Service. <https://www2.hse.ie/unplanned-pregnancy/>

ISTAT. Interruzioni volontarie della gravidanza. Dati 2018 Modello D12/Istat. <http://dati.istat.it>

Jones RK, Henshaw SK. Mifepristone for early medical abortion: experiences in France, Great Britain and Sweden. *Perspect Sex Reprod Health*. 2002 May-Jun;34(3):154-61.

Kemppainen V, Mentula M, Palkama V, Heikinheimo O. Pain during medical abortion in early pregnancy in teenage and adult women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 May 22. doi: 10.1111/aogs.13920. Online ahead of print.

Kruse B, Poppema S, Creinin MD, Paul M. Management of side effects and complications in medical abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Aug;183(2 Suppl):S65-75.

Lee S, Hitt WC. Clinical Applications of Telemedicine in Gynecology and Women's Health. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Jun;47(2):259-270.

Lui MW, Ho PC. First trimester termination of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Feb;63:13-23.



Mahajan DK, London SN. Mifepristone (RU486): A Review. *Fertil Steril* . 1997 Dec;68(6):967-76.

Markovitch O, Tepper R, Klein Z, Fishman A, Aviram R. Sonographic appearance of the uterine cavity following administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy. *J Clin Ultrasound*. 2006 Jul-Aug;34(6):278-82.

Miech MP. Pathopharmacology of Excessive Hemorrhage in Mifepristone Abortions. *Ann Pharmacother* . 2007 Dec;41(12):2002-7.

Ministero della Salute. Relazione del Ministro della Salute sulla attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza (Legge 194/78). Dati definitivi 2018. Anno di pubblicazione 2019.

NICE National Institute for Health and Care Excellence. Abortion care: NICE guideline. London: NICE, 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng140/chapter/Recommendations>.

Parsons JA. 2017-19 governmental decisions to allow home use of misoprostol or early medical abortion in the UK. *Health Policy*. 2020 Jul;124(7):679-683. doi: 10.1016/j.healthpol.2020.04.014. Epub 2020 May 23. PMID: 32487442.

Paul M, Schaff E, Nichols M. The roles of clinical assessment, human chorionic gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Aug;183(2 Suppl):S34-43.

Perreira KM, Johnston EM, Shartz A, Yin S. Perceived Access to Abortion Among Women in the United States in 2018: Variation by State Abortion Policy Context. *Am J Public Health*. 2020 Jul;110(7):1039-1045.

Prodan N, Breisch J, Hoopmann M, Abele H, Wagner P, Kagan KO. Dosing interval between mifepristone and misoprostol in second and third trimester termination. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Mar;299(3):675-679.

Royal College Obstetricians Gynecologists (RCOG). Guidelines 2011 Update guidelines 2 march 2020 <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/green-top-guidelines-in-bjog>.

Say L, Kulier R, Gülmezoglu M, Campana A. Medical versus surgical methods for first trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD003037



Schmidt-Hansen M, Cameron S, Lohr PA, Hasler E. Follow-up strategies to confirm the success of medical abortion of pregnancies up to 10 weeks' gestation: a systematic review with meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jun;222(6):551-563.

Schmidt-Hansen M, Lord J, Hasler E, Cameron S. Simultaneous compared to interval administration of mifepristone and misoprostol for medical abortion up to 10th weeks' gestation: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Sex Reprod Health*. 2020 Feb 20;bmjsrh-2019-200448. doi: 10.1136/bmjsrh-2019-200448.

Schreiber C, Creinin M. Mifepristone in Abortion Care. *Semin Reprod Med*. 2005 Feb;23(1):82-91.

Shannon C, Brothers LP, Philip NM, Winikoff B. Infection after medical abortion: a review of the literature. *Contraception*. 2004 Sep;70(3):183-90.

Shaw KA, Topp NJ, Shaw JG, Blumenthal PD. Mifepristone-misoprostol dosing interval and effect on induction abortion times: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2013 Jun;121(6):1335-47.

Shochet T, Lerma K, Blum J, Winikoff B, Blumenthal PD. Multi-level pregnancy-test-use for medical abortion follow-up after 63 days' gestation: Evidence from prenatal hCG data. *Contraception*. 2020 May 26:S0010-7824(20)30156-6.

Spitz IM, Bardin CW. Clinical pharmacology of RU 486--an antiprogesterin and antiglucocorticoid. *Contraception*. 1993 Nov;48(5):403-44.

Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med*. 1998 Apr 30;338(18):1241-7.

Swahn ML, Bygdeman M. The effect of the antiprogesterin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988 Feb;95(2):126-34.

Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Dec;99 Suppl 2:S160-7.

Virk J, Zhang J, Olsen J. Medical abortion and the risk of subsequent adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2007 Aug 16;357(7):648-53.

World Health Organization. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems. Second edition, Geneva: WHO; 2012. www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/9789241548434/en.pdf



World Health Organization. Clinical practice handbook for safe abortion. 2014.
https://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/clinical-practice-safe-abortion/en/

World Health Organization. Medical management of abortion. Geneva: WHO, 2018a

World Health Organization. Frequently asked clinical questions about medical abortion, 8. What is the recommended regimen for medical abortion? p.17 www.who.int/reproductive-health/publications/medical_abortion/faq.pdf, 2018b.

World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of Two Doses of Mifepristone in Combination With Misoprostol for Early Medical Abortion: A Randomised Trial. BJOG . 2000 Apr;107(4):524-30.

World Health Organization Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Medical Abortion at 57 to 63 Days' Gestation With a Lower Dose of Mifepristone and Gemeprost. A Randomized Controlled Trial. Acta Obstet Gynecol Scand . 2001 May;80(5):447-51.



ALLEGATI

1. Parere della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia del 25 giugno 2020
2. Parere della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia del 6 luglio 2020



FEDERAZIONE SIGO



1

Spett.le
Ministero della Salute
Direzione generale degli organi collegiali
per la tutela della salute
CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
Viale Giorgio Ribotta 5
00144 Roma

c.a. Presidente Sezione Prof. Giuseppe Remuzzi
c.a. Segretario Sezione Dott.ssa Maria Alario

Roma, 25.06.2020

Oggetto: Consiglio Superiore di Sanità – Sezione V. Gruppo di lavoro su “Aggiornamento Linee di indirizzo sull'interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone (RU 486) e prostaglandine. Richiesta parere tecnico al Consiglio Superiore di Sanità (CSS)”
Riscontro Vs. lettera prot.0001558-P-24-06/2020-DGOTS-MDS-P

Egr. Prof. Giuseppe Remuzzi, Gent.ma Dott.ssa Maria Alario,

in merito ai quesiti da Voi formulati, si esprime parere favorevole al ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico fino a 63 giorni pari a 9 settimane compiute di età gestazionale ed in regime ambulatoriale/consultoriale oppure di Day Hospital.

Tale parere favorevole è formulato in base:

1) a quanto esplicitamente già espresso nella legge 194/78, in specifici articoli 8 e 15:

Art.8: strutture autorizzate a praticare le IVG “L'IVG è praticata da un medico del servizio ostetrico-ginecologico presso un ospedale generale. Nei primi 90 giorni l'IVG può essere praticata anche presso case di cura autorizzate dalla regione....Nei primi 90 giorni gli interventi di interruzione della gravidanza dovranno altresì poter essere effettuati.... presso poliambulatori pubblici adeguatamente attrezzati, funzionalmente collegati agli ospedali ed autorizzati dalla regione.”

Art.15: ... “sull'uso delle tecniche più moderne, più rispettose dell'integrità fisica e psichica della donna e meno rischiose per l'interruzione della gravidanza.”

Via di Porta Pinciana, 6 - 00187 Roma - Tel: 06 6875119 - Fax: 06 6868142 - P.IVA 05435881007 - C.F. 80402170585

www.sigo.it - federazione@sigo.it - PEC: sigo@legalmail.it



FEDERAZIONE SIGO



2) a quanto noto dalla letteratura scientifica.

L'aborto farmacologico ottenuto mediante la somministrazione di Mifepristone seguita dalla somministrazione di prostaglandine PGE (Misoprostolo o Gemeprost) può essere praticato fino a 63 giorni di età gestazionale, come autorizzato da EMA e riportato nella scheda tecnica del farmaco dall'AIFA. Non esistono evidenze scientifiche che sconsiglino la somministrazione di tali farmaci tra la settima e la nona settimana e che giustifichino la limitazione a 7 settimane introdotta in precedenza in Italia. È riportato un lieve aumento della necessità di revisione chirurgica tra 50 e 63 giorni rispetto a meno di 49 giorni (8-10 % vs 4 -5 %): questo significa che anche 8-9 settimane (fra 50 e 63 giorni di età gestazionale) in oltre il 90% dei casi non vi è necessità di un intervento chirurgico con notevole riduzione di complicanze

Il Mifepristone può essere somministrato, sia in Consultorio che nell'Ambulatorio ospedaliero dedicato al momento del primo accesso. L'efficacia del Mifepristone è sovrapponibile sia alla dose di 200 mg che alla dose di 600 mg. La somministrazione è per via orale. Dopo la somministrazione di Mifepristone la donna può essere rinvia a casa. La assunzione delle PGE è prevista di regola 36-48 ore dopo l'assunzione di Mifepristone (ma può avvenire anche dopo 24 o 72 ore senza compromettere significativamente il successo della metodica). L'assunzione di prostaglandine può avvenire in Ospedale (secondo accesso in Day-Hospital) o anche, se la donna lo desidera, a casa. Se la donna sceglie di assumere le prostaglandine a casa, è necessario verificare con lei che non esistano controindicazioni a ciò, ovvero: la donna è da sola a casa, non è possibile che raggiunga l'ospedale con facilità, non è in grado di ben comprendere quello che le accadrà, è molto in ansia o non è in grado di rispettare le raccomandazioni per la successiva verifica del successo del trattamento o altre valutazioni del medico.

3) a quanto espresso anche recentemente da varie Società scientifiche internazionali, compresa la FIGO (Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia) a cui anche la SIGO appartiene, ed anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS o WHO) si è espressa favorevolmente. L'assunzione delle prostaglandine a casa senza necessità di un secondo accesso in Ospedale è attualmente permessa in molti paesi d'Europa (Regno Unito, Svezia, Francia, Austria) oltre che negli USA. In Francia la possibilità di assunzione dei farmaci per l'aborto medico interamente al di fuori dell'Ospedale è permessa fino alla settima settimana dal 2001, ma ora, nel contesto della pandemia COVID, il College National Gyn Ost Française (CNGOF) e la Haute Autorité de Santé ha esteso tale possibilità anche a 8 e 9 settimane. Quindi, la scelta di permettere l'assunzione delle prostaglandine a casa, si adegua a pratiche sicure, sperimentate a livello internazionale

4) al fatto che tali farmaci possono essere utilizzati non solo in caso di richiesta di interruzione volontaria della gravidanza ai sensi della legge 194/78 ma anche nell'induzione dei casi di aborto interno oppure di aborto spontaneo incompleto

5) al notevole risparmio economico utilizzando l'aborto farmacologico invece dell'aborto chirurgico, sia in caso di IVG che di aborto spontaneo.



FEDERAZIONE SIGO



Resto a disposizione per tutti i chiarimenti del caso e, con l'occasione, porgo i miei più cordiali saluti.

3

Il Presidente SIGO
Prof. Antonio Chiantera

Il Presidente AOGOI
Dr.ssa Elsa Viora

Il Presidente A.GI.TE.
Dr. Sandro Massimo Viglino

Il Presidente AGUI
Prof. Nicola Colacurci

Riferimenti bibliografici:

1. American College Obstetricians Gynecologists (ACOG). Practical bulletin 143, 2014
<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2014/03/medical-management-of-first-trimester-abortion>
2. Royal College Obstetricians Gynecologists (RCOG). Guidelines 2011 Update guidelines 2 march 2020 <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/green-top-guidelines-in-bjog/>
3. NICE. Abortion care 2019
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng140/chapter/Recommendations>
4. HAS -CNGOF Reponses rapides dans le cadre du Covid-19 – Interruption volontaire de Grossesse avril 2020 <http://www.cngof.fr/coronavirus-go-cngof?folder=CONTRACEPTION%2B-%2BIVG%2B-%2BCOVID>
5. Ireland Health Service <https://www2.hse.ie/unplanned-pregnancy/>
6. WHO "Safe abortion: technical and policy guidance for health systems" second edition, 2012

Via di Porta Pinciana, 6 - 00187 Roma - Tel: 06 6875119 - Fax: 06 6868142 - P.IVA 05435881007 - C.F. 80402170585

www.sigo.it - federazione@sigo.it - PEC: sigo@legalmail.it



FEDERAZIONE SIGO



7. WHO Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000;107:524-530.
8. Cioffi A, Cioffi F, Rinaldi R. COVID-19 and abortion: The importance of guaranteeing a fundamental right. *Sex Reprod Healthc.* 2020 Jun 6;25:100538. doi: 10.1016/j.srhc.2020.100538. Epub ahead of print. PMID: 32534228.
9. Deb S, Subasinghe AK, Mazza D. Providing medical abortion in general practice: General practitioner insights and tips for future providers. *Aust J Gen Pract.* 2020 Jun;49(6):331-337. doi: 10.31128/AJGP-01-20-5198. PMID: 32464728.
10. Lee S, Hitt WC. Clinical Applications of Telemedicine in Gynecology and Women's Health. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Jun;47(2):259-270. doi: 10.1016/j.ogc.2020.02.002. PMID: 32451017.
11. Dzuba IG, Castillo PW, Bousiégué M, Margarita Lugo Hernández E, Juan Castañeda Vivar J, Sanhueza Smith P. A repeat dose of misoprostol 800mcg following mifepristone for outpatient medical abortion at 64-70 and 71-77 days of gestation: A retrospective chart review. *Contraception.* 2020 May 28:S0010-7824(20)30160-8. doi: 10.1016/j.contraception.2020.05.012. Epub ahead of print. PMID: 32474060.
12. Shochet T, Lerma K, Blum J, Winikoff B, Blumenthal PD. Multi-level pregnancy test use for medical abortion follow-up after 63 days' gestation: Evidence from prenatal hCG data. *Contraception.* 2020 May 26:S0010-7824(20)30156-6. doi: 10.1016/j.contraception.2020.05.008. Epub ahead of print. PMID: 32470467.
13. Parsons JA. 2017-19 governmental decisions to allow home use of misoprostol or early medical abortion in the UK. *Health Policy.* 2020 Jul;124(7):679-683. doi: 10.1016/j.healthpol.2020.04.014. Epub 2020 May 23. PMID: 32487442.
14. Kemppainen V, Mentula M, Palkama V, Heikinheimo O. Pain during medical abortion in early pregnancy in teenage and adult women. *Acta Obstet Gynecol*
15. *Scand.* 2020 May 22. doi: 10.1111/aogs.13920. Epub ahead of print. PMID: 32441319.
16. Perreira KM, Johnston EM, Shartzer A, Yin S. Perceived Access to Abortion Among Women in the United States in 2018: Variation by State Abortion Policy
17. *Context. Am J Public Health.* 2020 Jul;110(7):1039-1045. Doi 10.2105/AJPH.2020.305659. Epub 2020 May 21. PMID: 32437276.
18. Alam B, Kaler A, Mumtaz Z. Women's voices and medical abortions: A review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Jun;249:21-31. doi:



FEDERAZIONE SIGO



19. 10.1016/j.ejogrb.2020.04.003. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32348948.
20. Gambir K, Kim C, Necastro KA, Ganatra B, Ngo TD. Self-administered versus provider-administered medical abortion. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Mar 9;3(3):CD013181. doi: 10.1002/14651858.CD013181.pub2. PMID: 32150279; PMCID: PMC7062143.
21. Schmidt-Hansen M, Lord J, Hasler E, Cameron S. Simultaneous compared to interval administration of mifepristone and misoprostol for medical abortion up to 10⁺⁰ weeks' gestation: a systematic review with meta-analyses. BMJ Sex Reprod Health. 2020 Feb 20;bmjsrh-2019-200448. doi: 10.1136/bmjsrh-2019-200448. Epub ahead of print. PMID: 32079651.
22. Fiala C, Bombas T, Parachini M, Agostini A, Lertxundi R, Lubusky M, Saya L, Danielsson KG. Management of very early medical abortion-An international survey among providers. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Mar;246:169-176. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.01.022. Epub 2020 Feb 1. PMID: 32035281.
23. Dzuba IG, Chong E, Hannum C, Lichtenberg ES, Lugo Hernández EM, Ngoc NTN, Patel A, Rzaeva G, Sanhueza Smith P, Tsertsvadze G, Winikoff B. A non-inferiority study of outpatient mifepristone-misoprostol medical abortion at 64-70 days and 71-77 days of gestation. Contraception. 2020 May;101(5):302-308. doi: 10.1016/j.contraception.2020.01.009. Epub 2020 Feb 1. PMID: 32014520.
24. DeNicola N, Grossman D, Marko K, Sonalkar S, Butler Tobah YS, Ganju N, Witkop CT, Henderson JT, Butler JL, Lowery C. Telehealth Interventions to Improve Obstetric and Gynecologic Health Outcomes: A Systematic Review. Obstet Gynecol. 2020 Feb;135(2):371-382. doi: 10.1097/AOG.0000000000003646. PMID: 31977782; PMCID: PMC7012339.
25. Dineley B, Munro S, Norman WV. Leadership for success in transforming medical abortion policy in Canada. PLoS One. 2020 Jan 8;15(1):e0227216. doi: 10.1371/journal.pone.0227216. PMID: 31914156; PMCID: PMC6948737.

5



FEDERAZIONE SIGO



Spett.le
Ministero della Salute
Direzione generale degli organi collegiali
per la tutela della salute
CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
Viale Giorgio Ribotta 5
00144 Roma

1

c.a. Presidente Sezione Prof. Giuseppe Remuzzi
c.a. Segretario Sezione Dott.ssa Maria Alario

Roma, 06.07.2020

Oggetto: Consiglio Superiore di Sanità – Sezione V. Gruppo di lavoro su “Aggiornamento Linee di indirizzo sull’interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone (RU 486) e prostaglandine. Richiesta parere tecnico al Consiglio Superiore di Sanità (CSS)”
Riscontro Vs. lettera prot.0001589-P-02/07/2020-DGOCTS-MDS-P

Gentile Dott.ssa Maria Alario, Egr. Prof. Giuseppe Remuzzi

Vi ringraziamo per le delucidazioni richieste che ci permettono di entrare meglio nel merito della gestione clinico-organizzativa.

In effetti noi avevamo scelto di non considerare:

- gli aspetti clinici specifici quali la gestione del dolore che avevamo ritenuto di pertinenza della singola Unità Operativa;
- gli aspetti organizzativi che avevamo ritenuto di pertinenza delle singole Regioni;

ma la Vostra successiva richiesta di precisazioni ci consente di definire indicazioni utili alla pratica clinica.

Per quanto riguarda la gestione del dolore, è indispensabile informare la donna della sintomatologia successiva e prescrivere i farmaci antidolorifici necessari (FANS quali ibuprofene, ketorolac per os o IM oppure oppiacei quali tramadolo per os o paracetamolo associato a codeina per os).

Per quanto riguarda la modalità organizzativa, è essenziale una rete consultorio/ospedale efficiente ed in specifico l’aborto farmacologico può essere eseguito anche presso strutture ambulatoriali/consultori adeguatamente attrezzati, funzionalmente collegati all’ospedale ed autorizzati dalla Regione.

Alla donna deve essere consegnata una relazione clinica che riporti i dati essenziali e che deve portare con sé nei successivi controlli oppure se si deve recare in ospedale. La donna deve essere informata

Via di Porta Pinciana, 6 - 00187 Roma - Tel: 06 6875119 - Fax: 06 6868142 - P.IVA 05435881007 - C.F. 80402170585

www.sigo.it - federazione@sigo.it - PEC: sigo@legalmail.it



FEDERAZIONE SIGO



che deve recarsi in ospedale in caso di sanguinamento abbondante (può essere considerato il criterio di due pannolini maxi in un'ora per due ore consecutive).

2

Può essere utilizzata una modalità organizzata di monitoraggio e reperibilità telefonica (la cosiddetta telemedicina, preferibilmente su piattaforme dedicate) che consenta un adeguato sostegno alla donna.

Va ricordato anche l'aspetto amministrativo, per una corretta consuntivazione della prestazione è necessario prevedere la voce specifica nel Nomenclatore tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali che includa tutto l'iter dalla somministrazione dei due farmaci agli esami alle visite di controllo, senza partecipazione alla spesa.

Nella visita di controllo va inclusa la consulenza contraccettiva in modo da evitare la ripetizione dell'IVG (le IVG ripetute rappresentano una percentuale importante in Italia) con una appropriata presa in carico dell'intero percorso pre e post-IVG come previsto dalla normativa vigente e come suggerito dalle linee-guida internazionali.

In quest'ottica è opportuno prevedere la prescrizione gratuita dei contraccettivi a tutela della salute della donna, con un conseguente importante risparmio economico.

Vi ringraziamo a nome di tutti i ginecologi e delle donne per l'attenzione rivolta a questa importante problematica.

Restiamo a disposizione per tutti i chiarimenti del caso e, con l'occasione, porgiamo i nostri più cordiali saluti.

Il Presidente SIGO
Prof. Antonio Chiantera

Il Presidente AOGOI
Dr.ssa Elsa Viora

Il Presidente A.G.I.T.E.
Dr. Sandro Massimo Viglino

Il Presidente AGUI
Prof. Nicola Colacurci

Riferimenti bibliografici:

1. American College Obstetricians Gynecologists (ACOG). Practical bulletin 143, 2014
<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2014/03/medical-management-of-first-trimester-abortion>



FEDERAZIONE SIGO



2. Royal College Obstetricians Gynecologists (RCOG). Guidelines 2011 Update guidelines 2 march 2020 <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/green-top-guidelines-in-bjog/>
3. NICE. Abortion care 2019
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng140/chapter/Recommendations>
4. HAS -CNGOF Reponses rapides dans le cadre du Covid-19 – Interruption volontaire de Grossesse avril 2020 <http://www.cngof.fr/coronavirus-go-cngof?folder=CONTRACEPTION%2B-%2BIVG%2B-%2BCOVID>
5. Ireland Health Service <https://www2.hse.ie/unplanned-pregnancy/>
6. WHO “Safe abortion: technical and policy guidance for health systems” second edition, 2012
7. WHO Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 2000;107:524–530.
8. Cioffi A, Cioffi F, Rinaldi R. COVID-19 and abortion: The importance of guaranteeing a fundamental right. Sex Reprod Healthc. 2020 Jun 6;25:100538. doi: 10.1016/j.srhc.2020.100538. Epub ahead of print. PMID: 32534228.
9. Deb S, Subasinghe AK, Mazza D. Providing medical abortion in general practice: General practitioner insights and tips for future providers. Aust J Gen Pract. 2020 Jun;49(6):331-337. doi: 10.31128/AJGP-01-20-5198. PMID: 32464728.
10. Lee S, Hitt WC. Clinical Applications of Telemedicine in Gynecology and Women's Health. Obstet Gynecol Clin North Am. 2020 Jun;47(2):259-270. doi: 10.1016/j.ogc.2020.02.002. PMID: 32451017.
11. Dzuba IG, Castillo PW, Bousiégué M, Margarita Lugo Hernández E, Juan Castañeda Vivar J, Sanhueza Smith P. A repeat dose of misoprostol 800mcg following mifepristone for outpatient medical abortion at 64-70 and 71-77 days of gestation: A retrospective chart review. Contraception. 2020 May 28;S0010-7824(20)30160-8. doi: 10.1016/j.contraception.2020.05.012. Epub ahead of print. PMID: 32474060.
12. Shochet T, Lerma K, Blum J, Winikoff B, Blumenthal PD. Multi-level pregnancy test use for medical abortion follow-up after 63 days' gestation: Evidence from prenatal hCG data. Contraception. 2020 May 26;S0010-7824(20)30156-6. doi: 10.1016/j.contraception.2020.05.008. Epub ahead of print. PMID: 32470467.



FEDERAZIONE SIGO



13. Parsons JA. 2017-19 governmental decisions to allow home use of misoprostol or early medical abortion in the UK. *Health Policy*. 2020 Jul;124(7):679-683. doi: 10.1016/j.healthpol.2020.04.014. Epub 2020 May 23. PMID: 32487442.
14. Kemppainen V, Mentula M, Palkama V, Heikinheimo O. Pain during medical abortion in early pregnancy in teenage and adult women. *Acta Obstet Gynecol*
15. *Scand*. 2020 May 22. doi: 10.1111/aogs.13920. Epub ahead of print. PMID: 32441319.
16. Pereira KM, Johnston EM, Shartzer A, Yin S. Perceived Access to Abortion Among Women in the United States in 2018: Variation by State Abortion Policy
17. *Context*. *Am J Public Health*. 2020 Jul;110(7):1039-1045. Doi 10.2105/AJPH.2020.305659. Epub 2020 May 21. PMID: 32437276.
18. Alam B, Kaler A, Mumtaz Z. Women's voices and medical abortions: A review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Jun;249:21-31. doi:
19. 10.1016/j.ejogrb.2020.04.003. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32348948.
20. Gambir K, Kim C, Necastro KA, Ganatra B, Ngo TD. Self-administered versus provider-administered medical abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 9;3(3):CD013181. doi: 10.1002/14651858.CD013181.pub2. PMID: 32150279; PMCID: PMC7062143.
21. Schmidt-Hansen M, Lord J, Hasler E, Cameron S. Simultaneous compared to interval administration of mifepristone and misoprostol for medical abortion up to 10⁺⁰ weeks' gestation: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Sex Reprod Health*. 2020 Feb 20:bmjsrh-2019-200448. doi: 10.1136/bmjsrh-2019-200448. Epub ahead of print. PMID: 32079651.
22. Fiala C, Bombas T, Parachini M, Agostini A, Lertxundi R, Lubusky M, Saya L, Danielsson KG. Management of very early medical abortion-An international survey among providers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Mar;246:169-176. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.01.022. Epub 2020 Feb 1. PMID: 32035281.
23. Dzuba IG, Chong E, Hannum C, Lichtenberg ES, Lugo Hernández EM, Ngoc NTN, Patel A, Rzaeva G, Sanhueza Smith P, Tsertsvadze G, Winikoff B. A non-inferiority study of outpatient mifepristone-misoprostol medical abortion at 64-70 days and 71-77 days of gestation. *Contraception*. 2020 May;101(5):302-308. doi: 10.1016/j.contraception.2020.01.009. Epub 2020 Feb 1. PMID: 32014520.
24. DeNicola N, Grossman D, Marko K, Sonalkar S, Butler Tobah YS, Ganju N, Witkop CT, Henderson JT, Butler JL, Lowery C. Telehealth Interventions to Improve Obstetric and Gynecologic Health Outcomes: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2020 Feb;135(2):371-382. doi: 10.1097/AOG.0000000000003646. PMID: 31977782; PMCID: PMC7012339.



FEDERAZIONE SIGO



25. Dineley B, Munro S, Norman WV. Leadership for success in transforming medical abortion policy in Canada. PLoS One. 2020 Jan 8;15(1):e0227216. doi: 10.1371/journal.pone.0227216. PMID: 31914156; PMCID: PMC6948737.





**Modifica delle modalità di impiego del medicinale Mifegyne a base di mifepristone
(RU486)**

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, recante la "Riforma dell'organizzazione del Governo, a norma dell'articolo 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59";

Visto l'art. 48 del decreto Legge 30 settembre 2003 n. 269, recante "Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici", convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003 n. 326, che ha istituito l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell'Economia e delle Finanze: "Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326", così come modificato dal decreto 29 marzo 2012 n.53 del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri per la Pubblica Amministrazione e la Semplificazione e dell'Economia e delle Finanze: "Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'articolo 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111";

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvati ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche" e s.m.i.;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, recante "Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato";

Visto il decreto del Ministro della Salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la delega del 7 agosto 2020, con cui, ai sensi dell'art. 10 comma 4 del D.M. 20/09/2004 n. 245, il Direttore Generale ha delegato temporaneamente il Dott. Giuseppe Traversa a svolgere, in suo nome e conto, le attività di ordinaria amministrazione, in caso di sua assenza o impedimento dal giorno 10 agosto al giorno 16 agosto 2020;

Visto la legge 22 maggio 1978, n. 194, in particolare l'art.15, per la parte che si riferisce: *".....sull'uso delle tecniche più moderne, più rispettose dell'integrità fisica e psichica della donna e meno rischiose per l'interruzione della gravidanza."*;

Vista la direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano e in particolare l'articolo 4, paragrafo 4;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante "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 s.m.i., ed in particolare l'art. 40;

Visto il decreto del 30 aprile 2015 del Ministro della Salute di concerto con il Sottosegretario di Stato alla Presidenza del Consiglio dei Ministri con delega alla Politiche Europee, con il Ministro degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale, con il Ministro dello Sviluppo Economico e con il Ministro dell'Economia e delle Finanze concernente "Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilità 2013)";

Visto il regolamento (UE) N. 712/2012 della Commissione del 3 agosto 2012, che modifica il regolamento (CE) n. 1234/2008 concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari;

Vista la determinazione del Direttore Generale dell'AIFA n. DG/821/2018 del 24/05/2018 concernente "Criteri per l'applicazione delle disposizioni relative allo smaltimento delle scorte dei medicinali ai sensi dell'articolo 1, comma 164, della legge 4 agosto 2017, n. 124", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 133 del 11 giugno 2018;

Vista la determinazione del Direttore Generale dell'AIFA n. 1460 del 24/11/2009, pubblicata sulla G.U. della Repubblica Italiana Serie Generale N. 286 del 09/12/2009, Supplemento ordinario N. 229, con la quale è stata autorizzata l'immissione in commercio (AIC) del medicinale Mifegyne, a base di Mifepristone (RU486), nel dosaggio da 200 mg (AIC n. 038704019 e AIC n. 038704021) a seguito della conclusione positiva della procedura europea N. FR/H/137/01/E002;

Vista la determinazione dell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione (V&A) dell'AIFA n. 1241 del 19/06/2015, pubblicata sulla G.U. della Repubblica Italiana Serie Generale N. 161 del 14/07/2015, con la quale è stata autorizzata l'immissione in commercio (AIC) del medicinale Mifegyne, a base di Mifepristone (RU486), nel dosaggio da 600 mg (AIC n. 038704033, AIC n. 038704045, AIC n. 038704058, AIC n. 038704060) a seguito della conclusione positiva della procedura europea N. NL/H/2937/001/DC (Estensione di Linea della procedura europea FR/H/137/01/E002);

Tenuto conto che la materia della contraccezione e dell'interruzione di gravidanza (IVG), regolata in Italia dalla legge 22 maggio 1978 n. 194, rientra fra quelle per le quali prevale la legislazione nazionale, come espressamente previsto dal sopracitato art. 4, par. 4 della Direttiva Europea 2001/83/CE;

Considerato che in Italia è stata assunta la decisione di limitare l'impiego del farmaco Mifegyne in regime di ricovero ed entro la settima settimana compiuta di età gestazionale (49° giorno) a seguito della delibera del Consiglio di Amministrazione (CdA) AIFA n. 14 del 30 luglio 2009, e tale decisione è coerente con i pareri del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) resi nelle sedute del 20 dicembre 2005 e del 18 marzo 2010;

Considerato che, per quanto sopra esposto, in Italia le determinazioni di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) sopracitate relative al medicinale Mifegyne, a base di mifepristone (RU486), nei dosaggi da 200 mg e da 600 mg, ne hanno limitato l'uso entro la settima settimana compiuta di età gestazionale (49° giorno) anziché fino alla nona settimana (63° giorno), come invece autorizzato dalle decisioni di fine delle procedure europee (Fine Procedura del 30/04/2008) FR/H/137/01/E002 e (Fine Procedura del 12/08/2014) NL/H/2937/001/DC; ed inoltre tali determinazioni di AIC hanno disposto vincoli al percorso di utilizzo classificando il medicinale ai fini della fornitura come: *"medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP 1) comprese le strutture sanitarie individuate dall'Art. 8 della Legge 22 maggio 1978, n. 194"*;

Visto quindi, nel rispetto di quanto stabilito dalle summenzionate Determinazioni di AIC, che in Italia le confezioni del medicinale Mifegyne, a base di mifepristone (RU486), sono state immesse in commercio con Etichette e Fogli illustrativi conformi ai testi autorizzati ed allegati alle stesse determinazioni di AIC, in cui peraltro è stata introdotta una Blue box nella quale si ribadisce che l'impiego del farmaco oltre ad avvenire nel rispetto della Legge 22 maggio 1978, n. 194 deve avvenire entro la settima settimana compiuta di età gestazionale (49° giorno);

Tenuto conto che il ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico fino al 63° giorno compiuto di età gestazionale in associazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine, è presente nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del medicinale Mifegyne, a base di mifepristone (RU486), autorizzato a seguito della conclusione delle procedure europee (Fine Procedura del 30/04/2008) FR/H/137/01/E002 e (Fine Procedura del 12/08/2014) NL/H/2937/001/DC, quindi sia nell'RCP del dosaggio da 200 mg (AIC n. 038704019 e AIC n.038704021) che nell'RCP del dosaggio da 600 mg (AIC n.038704033, AIC n. 038704045, AIC n. 038704058, AIC n. 038704060);

Visto il parere favorevole del Consiglio Superiore di Sanità (CSS), Sezione V, reso all'unanimità in seduta straordinaria il 4 agosto 2020 (a seguito della Nota della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria (DGPREV del Ministero della salute) del 16 giugno 2020) *"...al ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico fino a 63 giorni pari a 9 settimane compiute di età gestazionale presso strutture ambulatoriali/consultori pubblici adeguatamente attrezzati, funzionalmente collegati all'ospedale ed autorizzati dalla Regione oppure di day hospital"*;

Visto che, in linea con il succitato parere, il Consiglio Superiore di Sanità (CSS), Sezione V, ha aggiornato le *“Linee di indirizzo sull’ interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine”*, e che le stesse aggiornate sono allegate al parere CSS 4 agosto 2020;

Considerato che nel suddetto parere il Consiglio Superiore di Sanità (CSS), Sezione V, fa rilevare che *“l’applicazione delle Linee di indirizzo sull’interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine, potrebbe essere limitata dalla vigenza della delibera AIFA n.14 del 30 luglio 2009 che vincola il percorso di utilizzo della specialità Mifegyne (mifepristone) prevedendo che:*

- *..l’impiego del farmaco deve trovare applicazione nel rigoroso rispetto dei precetti normativi previsti dalla legge 22 maggio 1978/, n. 194 a garanzia e 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”;*
- *.. l’assunzione del farmaco deve avvenire entro la settima settimana di amenorrea”;*

Ritenuto, alla luce delle valutazioni espresse dal CSS, di voler avviare una revisione dei criteri fissati con la delibera del CDA dell’AIFA n.14 del 30 luglio 2009 e con le determinazioni AIFA del 2009 e del 2015, circa l’impiego del medicinale Mifegyne, anche alla luce dell’evoluzione delle conoscenze scientifiche e dell’analisi dei dati di monitoraggio;

Visto il parere della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell’AIFA espresso nella seduta del 27 luglio 2020, Verbale N. 28, relativamente alle *“Modalità di utilizzo MIFEGYNE (mifepristone)”* che stabilisce di mantenere l’argomento in approfondimento in attesa dei dati del registro sulle interruzioni volontarie di gravidanza (IVG), la cui presentazione è prevista per il 5 agosto;

Considerati i dati del sistema di sorveglianza delle interruzioni volontarie di gravidanza (IVG) farmacologiche, inclusi anche nelle relazioni sull’attuazione della legge 22 maggio 1978, n. 194 del Ministro della Salute al Parlamento, da cui si evince la comparabilità delle procedure medica e chirurgica, in termini di efficacia e sicurezza, evidenziando la sicurezza del farmaco anche per trattamenti effettuati oltre il termine dei 49 giorni, nonché l’assenza di differenze nel profilo di sicurezza tra le donne ricoverate e quelle che avevano fatto ricorso alla dimissione volontaria dall’ospedale;

Visto che nella seduta del 5 agosto 2020, Verbale N. 29, la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell’AIFA, relativamente alle *“Modalità di utilizzo MIFEGYNE (mifepristone)”* tra l’altro, *“.....esprime parere favorevole alla rimozione della precedente limitazione, consentendo (in linea con l’indicazione approvata a livello europeo) l’utilizzo del medicinale, usato in associazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine, fino al 63° giorno di amenorrea... e che l’impiego dei suddetti farmaci deve trovare applicazione nel rispetto di quanto previsto dalla legge 22 maggio 1978, n. 194 a garanzia e tutela della donna, e deve pertanto avvenire presso le strutture da essa identificate all’Art.8 e richiamate nel parere del CSS...”;*

Visto tutto quanto sopra enunciato, allo scopo di rendere possibile il ricorso all’interruzione di gravidanza con metodo farmacologico in accordo con la scheda tecnica del farmaco (RCP), si ritiene di poter consentire l’uso del medicinale Mifegyne, a base di Mifepristone (RU486), fino al 63° giorno di amenorrea, pari a 9 settimane compiute di età gestazionale, usato in associazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine;

Considerato pertanto di dover procedere con le opportune modifiche dei vincoli al percorso di utilizzo del medicinale Mifegyne, a base di Mifepristone (RU486), nonché a una revisione dei Fogli Illustrativi, Etichette, Blue Box, così come autorizzati per il commercio in Italia, sia nel dosaggio da 200 mg (AIC n. 038704019 e AIC n. 038704021) che nel dosaggio da 600 mg (AIC n.038704033, AIC n. 038704045, AIC n. 038704058, AIC n. 038704060);

Ritenuto necessario superare le previsioni della delibera del CDA dell'AIFA n.14 del 30 luglio 2009, e modificare la determinazione del Direttore Generale dell'AIFA N. 1460 del 24/11/2009 (Mifegyne 200 mg) e la determinazione dell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione (V&A) dell'AIFA N. 1241 del 19/06/2015 (Mifegyne 600 mg) attraverso l'adozione della presente determinazione;

Vista la delibera n. 34 del CDA dell'AIFA riunitosi in data 11 agosto 2020, concernente la modifica delle modalità di impiego del medicinale Mifegyne;

DETERMINA

Art. 1

(Modifica delle modalità di impiego del medicinale Mifegyne a base di mifepristone (RU486))

1. Sono modificate la determinazione del Direttore Generale dell'AIFA N. 1460 del 24/11/2009 (Mifegyne 200 mg) e la determinazione dell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione (V&A) dell'AIFA N. 1241 del 19/06/2015 (Mifegyne 600 mg), e relativi allegati, in linea con l'indicazione approvata a livello europeo, consentendo l'uso del medicinale Mifegyne (Titolare AIC: Nordic Group BV) a base di mifepristone (RU486), nelle confezioni sotto indicate, in associazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine, fino al 63° giorno (pari a nove settimane) di età gestazionale.

Confezione

200 mg compresse 1 compressa in blister PVC/AL
AIC n. 038704019 (in base 10) 14X4WM (in base 32)

Confezione

200 mg compresse 3 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038704021 (in base 10) 14X4WP (in base 32)

Confezione

"600 mg compresse" 1 compressa in blister pvc/al
AIC n. 038704033 (in base 10) 14X4X1 (in base 32)

Confezione

"600 mg compresse" 8 compresse in blister pvc/al
AIC n. 038704045 (in base 10) 14X4X1 (in base 32)

Confezione

"600 mg compresse" 16 compresse in blister pvc/al
AIC n. 038704058 (in base 10) 14X4X1 (in base 32)

Confezione

"600 mg compresse" 20 compresse in blister pvc/al
AIC n. 038704060 (in base 10) 14X4X1 (in base 32)

2. È altresì soppresso l'art. 3 della determinazione 1460 del 24/11/2009.

Art. 2
(Classificazione ai fini della fornitura del medicinale Mifegyne a base di mifepristone
(RU486))

È confermata la classificazione ai fini della fornitura del medicinale Mifegyne, a base di Mifepristone (RU486), nelle confezioni sopra indicate, nei termini che seguono:

OSP – Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili, comprese le strutture identificate all'art.8 della Legge 22 maggio 1978, n. 194.

Art. 3
(Smaltimento scorte)

Nelle more della modifica del Foglio Illustrativo e delle etichette (Blue Box), al fine di implementare le modifiche di cui alla presente determinazione, il medicinale Mifegyne, a base di mifepristone (RU486), nei dosaggi da 200 mg e da 600 mg, potrà essere utilizzato fino al 63° giorno di età gestazionale e i lotti del medicinale già prodotti antecedentemente alla data di entrata in vigore della presente determinazione, possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

Art. 4
(Disposizioni finali)

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana e sarà notificata alla Società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale.

Roma, 12/02/2020

Il Delegato del Direttore Generale
Dott. Giuseppe Traversa

