



**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 alle 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 allegare 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 settimana 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

