

IHPB

ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

ACCESSO PRECOCE AL FARMACO: IL FONDO 5% AIFA.

Autori:

Roberta Venturi, *avvocato e ricercatore di OSSFOR (Osservatorio Farmaci Orfani)*

Federico Spandonaro, *C.R.E.A. Sanità – Università di Tor Vergata, Roma*

Introduzione

L'accesso alle terapie può essere considerato, in via generale, un diritto fondamentale nei sistemi universalistici ed assume particolare rilevanza nell'ambito delle malattie rare perché caratterizzato da pazienti fragili, complessità delle risposte assistenziali e bisogni medici non ancora soddisfatti.

Il farmaco, come elemento strumentale per la concretizzazione della tutela della salute, deve necessariamente essere contemplato come diritto fondamentale del singolo ma anche come interesse della collettività. Nel primo caso come piena integrazione di quanto previsto dall'articolo 32 della nostra Costituzione; nel secondo caso come interesse sociale ma anche pubblico, soprattutto in relazione a quei farmaci ad alto costo, per i quali il criterio costo - beneficio, come per gli altri farmaci, è sottoposto a valutazione da parte dell'agenzia regolatoria.

Molti Paesi europei, nel corso del tempo, hanno avvertito la necessità di prevedere la somministrazione di farmaci o trattamenti terapeutici anche in assenza di una preventiva approvazione da parte delle autorità regolatorie: questo, principalmente, per ovviare ai tempi di attesa, più o meno lunghi, necessariamente connessi al procedimento di autorizzazione al rimborso del farmaco; in questo modo viene consentito a pazienti, spesso affetti da patologie rare e gravi, di poter

Vorrei, ma non riesco...

All'interno di un contesto istituzionale, politico ed economico del Servizio Sanitario Nazionale di indubbia difficoltà, ci ha colto un po' di sorpresa il fatto che non si riescono a spendere soldi che, con grande fatica, siamo riusciti ad avere a disposizione per la cura di patologie particolari, gravi e/o rare con farmaci orfani o con farmaci in attesa di commercializzazione.

Il cosiddetto "Fondo 5%", se da un lato dimostra l'assoluta sensibilità politica verso il diritto alla salute, anche quello di coloro che sono i più difficili da curare, dall'altro sembrerebbe far naufragare ogni buon proposito sull'altare della burocrazia, sia essa rappresentata da complesse e inestricabili procedure piuttosto che da una scarsa "solidarietà" istituzionale tra i diversi attori in gioco (AIFA e Regioni su tutte).

In questa pubblicazione dell'avv. Venturi e del prof. Spandonaro, quindi, abbiamo voluto ripercorrere le origini del Fondo 5%, descriverne la sua composizione e il suo andamento nel corso di questi anni, individuare i nodi in cui si incaglia la fluidità del percorso di accesso al fondo e le possibili soluzioni/suggerimenti a riguardo.

Anche i contributi, che - lato pazienti, lato politica e lato professionisti - ci sono stati forniti tramite brevi interviste, diventano parte integrante di una posizione netta di richiesta di un cambio di passo, sia per AIFA che per le Regioni, di poter rendere più semplice l'accesso a queste risorse, di modo che un'apertura politica di così grande pregio, tra le più avanzate al mondo, non si tramuti nella beffa dell'impossibilità di una sua traduzione concreta.

Stefano Del Missier, *direttore IHPB*

accedere in via preliminare ad un farmaco sperimentale o non ancora commercializzato.

Siffatti meccanismi non intendono evidentemente mettere in discussione i tradizionali criteri di sperimentazione, bensì vi si ricorre in modo "eccezionale" quando il paziente ha una diagnosi di grave patologia, per la quale non esistono valide alternative terapeutiche¹.

Il fattore tempo ha una importanza strategica ai fini dell'accesso. Si ricorda, come per i farmaci orfani sia obbligatoria la procedura di immissione in commercio "centralizzata". Tale procedura viene condotta dall'Agenzia Europea del

¹ Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica, 27 febbraio 2015, "Cura del singolo e trattamenti non validati (c.d. "Uso Compassionevole")."

farmaco (EMA) attraverso il suo Comitato per i Medicinali ad Uso Umano (Committee for Human Medical Products – CHMP). La valutazione scientifica effettuata dal Comitato sulla documentazione presentata dal richiedente, viene di seguito trasmessa alla Commissione Europea la quale emana una Decisione a carattere vincolante per tutti gli Stati Membri.

Tale Decisione viene recepita, in Italia, dall'Ufficio Assessment Europeo dell'AIFA, che con una delibera di recepimento classifica il farmaco in apposita sezione dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità (Classe C-nn).

Secondo i dati prodotti dall'Osservatorio Farmaci Orfani - OSSFOR, riportati nel Rapporto Annuale 2019, a livello Europeo sembra aumentare il tempo che intercorre tra la designazione orfana e la richiesta di autorizzazione, attraverso procedura centralizzata condotta da EMA; si passa, infatti, da 34 mesi (31 valore mediano) per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, a 69 mesi (76 valore mediano), per quelli autorizzati tra il 2015 ed il 2016.

Il tempo stimato diminuisce, fino ad arrivare a 58 mesi (59 valore mediano) negli 2017 e 2018.

La dilatazione complessiva di questa fase del procedimento è imputabile all'aumento del tempo che intercorre fra la designazione di farmaco orfano per malattia rara e la richiesta di autorizzazione da parte delle aziende produttrici di tali farmaci. Si riduce, infatti, il tempo impiegato da EMA per concedere l'autorizzazione.

Anche a livello nazionale si registra negli ultimi anni una tendenza alla riduzione della durata del processo; tale riduzione appare, senza dubbio, correlata ai cambiamenti legislativi

MALATTIE RARE: CONOSCENZA, CAMBIAMENTO, ACCESSIBILITÀ ALLE CURE

Giuseppina Annicchiarico

*Coordinatore nazionale Gruppo di Studio Malattie Rare della Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)
Coordinatore Co.Re.Ma.R. (Coordinamento Regionale Malattie Rare) dell'Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale - AReSS Puglia*

Le Malattie Rare costituiscono una delle priorità di Sanità pubblica del millennio in corso, in uno scenario di respiro europeo ed internazionale che non può prescindere dalle reti di servizio locale.

Perché un istituto, quale il Fondo 5%, assume particolare rilevanza per i pazienti affetti da patologia rara?

L'impegno delle organizzazioni di Sanità pubblica ha delle motivazioni di ordine etico ispirate a principi di equità, di rispetto alla dignità delle persone ammalate e delle loro famiglie: questo significa garantire la "migliore" qualità offerta nella rete degli ospedali individuati per la cura di questi ammalati. Vuol dire assicurare la continuità della cura inducendo professionisti, che intercettano il paziente in luoghi fisici diversi, alla condivisione di nuove conoscenze e innovazione assistenziale e alla integrazione del proprio lavoro intorno ad uno stesso piano assistenziale incentrato sulla persona ed i suoi bisogni. Tutto questo determina necessariamente promozione della conoscenza medica e sostegno della innovazione tecnologica e farmacologica possibili solo attraverso un sistema sanitario universalistico che sia in grado di sostenere la tutela della salute per tutti. In anni duri come quelli che stiamo vivendo di difficoltà economica e contrazione delle risorse date alle Regioni, le Malattie rare costituiscono dunque un ambito di sperimentazione di integrazione degli ambiti strategici sanitari e delle organizzazioni societarie che può indurre un cambiamento e una riqualificazione che in definitiva "se funzionano per i rari funzionano per tutti".

Nello scenario europeo l'Italia risulta essere tra gli stati quello che, grazie al proprio sistema universalistico, meglio ha sviluppato la rete degli ospedali per la cura delle malattie rare, segno che molti passi in avanti sono stati fatti: siamo ora in grado di realizzare l'integrazione professionale e istituzionale?

Lo scorso settembre 2019 si è tenuto il Forum Mediterraneo Sanità a Bari, che ha riunito un board di oltre 40 professionisti (scienziati, esperti della rete nazionale e dei coordinamenti regionali, pediatri di famiglia provenienti dalle regioni del Sud dell'Italia). È stato elaborato e presentato un documento a dieci punti "ExpoRare 2019, la Carta di Bari per le Malattie Rare" che intende incidere sulla tutela di bambini e persone affette da queste patologie invitando i destinatari, Ministri della Salute e della Istruzione, Università e Ricerca e Governatori delle Regioni del Sud, a rendere attuativi principi e contenuti della normativa italiana vigente. Il quinto punto del documento ExpoRare è dedicato all'attivazione/aggiornamento della lista 648 per malati rari, alla costituzione di un fondo farmaci innovativi per le malattie rare, alle note AIFA per farmaci in fascia C per le persone affette da MR. Dobbiamo diminuire la disuguaglianza di accesso ai trattamenti farmacologici tra pazienti con MR residenti in Regioni in equilibrio economico, che possono deliberare integrazioni ai LEA, e pazienti MR residenti in Regioni in piano di rientro, che non possono deliberare tali integrazioni. I Presidenti delle Regioni del Sud devono congiuntamente richiedere all'AIFA la stesura all'interno della Legge 648/96 di una lista specifica di farmaci in fascia C, off-label e non in commercio in Italia, per i quali esistono sufficienti evidenze scientifiche di utilità e non sostituibilità per trattare specifiche problematiche di alcuni malati rari. I trattamenti innovativi, orfani e ad alto costo per malati rari, costituiscono per molti di essi l'unica realistica speranza di cura e per tale motivo la ricerca di tali farmaci e la loro disponibilità nel mercato è incentivata da una serie di specifiche leggi e disposizioni sia europee che nazionali.

Ritiene che l'accesso alle terapie per malattie rare, attraverso il Fondo, possa trovare degli ostacoli?

Nonostante tutti vogliano stimolare la disponibilità dei nuovi trattamenti e il loro utilizzo, questi obiettivi sono di fatto ostacolati dal fatto che il costo per questi nuovi trattamenti viene calcolato all'interno dei tetti della farmaceutica territoriale rendendo difficile il mantenimento di tali tetti qualora vi siano cluster familiari in un dato territorio con più soggetti che richiedono l'accesso a queste terapie particolarmente onerose. Inoltre, la definizione di farmaco innovativo teoricamente permetterebbe di accedere a un fondo specifico favorendo l'utilizzo di questi farmaci per pazienti che di regola si concentrano in pochi centri nel territorio nazionale. Proprio l'esistenza di tale fondo esclude il compenso interaziendale e interregionale legato all'utilizzo del file F. Sfortunatamente la quota parte del fondo per gli innovativi non oncologici è rigidamente stabilita e vede al suo interno la concorrenza dell'utilizzo da parte di altri farmaci quali quelli per l'epatite C e per l'HIV. Paradossalmente quindi, una volta esaurito il fondo non è possibile per i centri di malattie rare che aggregano molti pazienti in

2 Il Decreto Balduzzi (DL 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla L. 8 novembre 2012, n. 189), ha previsto, per i farmaci autorizzati per i quali non è stata ancora avviata la negoziazione, la possibilità di essere inseriti in un'apposita sezione della classe C, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità (definita dall'AIFA come classe Cnn, ovvero classe C non negoziata).

introdotti². Il tempo che intercorre tra l'autorizzazione EMA e la determina di prezzo e rimborso emessa da AIFA passa, infatti, da 23 mesi (21 il valore mediano) tra il 2009 e il 2011, a 12 mesi (10 il valore mediano) tra il 2015 e il 2018. I tempi si riducono ulteriormente se si escludono i farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 648/96 e quelli in Classe Cnn, per i quali si passa, infatti, da 33 mesi (valore mediano 27) nel triennio 2011/2013, a 11 mesi (valore mediano 10) nel triennio 2014/2017. Pur in presenza di una contrazione dei tempi, però, essi rimangono rilevanti, e il quadro così descritto, rende evidente la *ratio* delle normative che si pongono l'obiettivo di garantire una valida opportunità per i pazienti affetti da malattie rare e patologie particolarmente gravi, di poter essere utilmente trattati durante i procedimenti sopra descritti. La normativa, quindi, risponde ad un'esigenza chiara, che è quella di mitigare le barriere di accesso: il fattore tempo, generalmente rilevante per tutti gli stati e le condizioni avverse di salute, nel settore delle malattie rare assume una rilevanza del tutto particolare e un solo giorno può essere significativo per il paziente raro, se si tiene conto che il decorso di tali patologie comporta conseguenze altamente invalidanti e irreversibili.

Il fondo 5% AIFA: regolamentazione.

Il nostro Paese dedica alle malattie rare, diverse normative, volte a consentire ai pazienti che ne sono affetti, di poter accedere a farmaci non ancora autorizzati all'immissione in commercio sul territorio nazionale o ancora in fase di sperimentazione. Tale proliferazione normativa assume in questo settore, a differenza di altri,

mobilità richiedere il compenso del costo da parte delle ASL di residenza. L'inclusione dei farmaci ad alto costo per malati rari all'interno del tetto farmaceutico regionale e il limite del fondo per farmaci innovativi non oncologici costituiscono due elementi che limitano e rendono problematico l'accesso a questi trattamenti dei malati rari, specie se in mobilità.

Esistono problemi procedurali in ordine all'accesso al Fondo 5%?

I piani di trattamento e presa in carico dei malati rari sono di regola molto complessi e presentano al loro interno un numero elevato di prescrizioni che riguardano non solo la categoria dei farmaci ma anche quella dei parafarmaci, dietetici, protesi, ausili, presidi, riabilitazione, etc. La qualità di vita e il livello di impedimento funzionale e la sopravvivenza stessa sono per la maggior parte dei malati rari strettamente dipendenti dalla disponibilità di questi trattamenti e dalla loro complessità e adeguatezza rispetto al profilo dei bisogni assistenziali del singolo malato. Pur avendo i nuovi LEA affrontato in parte questo problema e dato indicazioni in senso migliorativo per i malati rari, molto rimane ancora indefinito e legato alla possibilità da parte delle Regioni di emanare direttive e protocolli che orientino le ASL di residenza nell'erogare i prodotti più adeguati per i particolari bisogni di alcuni malati rari così come indicato dai piani terapeutici di presa in carico formulati dai centri di riferimento per malati rari. Molto rilievo dev'essere peraltro posto in un chiarimento necessario a livello nazionale rispetto alla corretta applicazione dei nuovi LEA in relazione ai bisogni particolari e specifici presentati in questo settore dai malati rari in modo da garantire l'equo accesso ai trattamenti necessari a tutti i pazienti italiani indipendentemente dalla loro residenza.

Cosa ritiene si debba fare?

Innanzitutto, bisognerebbe da un lato attivare e dall'altro aggiornare la lista 648 per malati rari, oltre che istituire un fondo specifico per i farmaci innovativi per i malati rari. Inoltre, per quanto detto, proporrei l'esclusione dei trattamenti ad alto costo per malati rari dal tetto della farmaceutica territoriale e dalla farmaceutica ospedaliera. Infine, sia a livello nazionale che regionale, dovremmo assistere alla definizione di atti amministrativi che declinino, per le specifiche esigenze e bisogni dei malati rari, le disponibilità definite dai nuovi LEA per i trattamenti non farmacologici.

una connotazione particolarmente positiva: ciascuno dei programmi di accesso precoce³, infatti, rappresenta una diversa opportunità per clinici e, di conseguenza, per i pazienti.

Le principali normative di riferimento sul tema sono: la legge n. 648/1996, la Legge n. 326/2003 e il Decreto Ministeriale 7 settembre 2017.

Ogni norma è caratterizzata da criteri specifici, che descrivono differenti modalità di accesso precoce al farmaco.

In particolare, con la Legge n. 326 del 2003⁴ è stato istituito un Fondo nazionale presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), alimentato dal 5% delle spese annuali per attività di promozione delle aziende farmaceutiche: il 50% del Fondo è destinato all'acquisto, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di te-

rapia per particolari e gravi patologie, in attesa della loro commercializzazione in Italia. Le richieste di accesso al Fondo devono essere inoltrate, su base nominale, ovvero per il singolo paziente, dal Centro di riferimento che ha in cura lo stesso.

Al fine di consentire un'adeguata valutazione da parte dell'Agenzia, la richiesta deve necessariamente essere corredata da una serie di informazioni, tra le quali la relazione clinica del paziente, la presenza di studi clinici in corso per quel determinato farmaco, il piano terapeutico e la presa in carico del paziente.

Il rationale a supporto della richiesta deve, quindi, essere sufficientemente dettagliato e adeguatamente supportato da dati clinici che giustifichino il regime terapeutico richiesto, anche in relazione alla storia clinica del paziente, e alla dimostrazione di assenza

3 Oltre al Fondo 5% AIFA, ulteriori programmi di accesso precoce al farmaco sono previsti dalla Legge n. 648/1996 e dal Decreto Ministeriale 7 settembre 2017.

4 Articolo 48, comma 19, lettera a) del D.L. 269/2003 convertito in Legge 326/2003.

di alternative terapeutiche valide, con particolare riferimento a quelle rimborsate dal SSN.

La richiesta nominale di accesso al Fondo AIFA 5% pervenuta, viene valutata dal Segretariato di supporto e coordinamento dell'Area Pre-Autorizzazione dell'Agenzia, che esprime il proprio parere; l'assenza di criteri "specifici", esplicitamente previsti dalla normativa stessa, comporta una valutazione del singolo caso concreto, previa verifica dell'esistenza delle condizioni generali previste dalla legge.

Con una recente nota del 10 luglio 2019, l'AIFA ha aggiornato le modalità di gestione della valutazione delle richieste di accesso al Fondo. In primo luogo, per essere sottoposte a valutazione da parte dell'Ufficio tecnico preposto, le richieste devono essere necessariamente conformi alla modulistica presente sul sito dell'Agenzia a partire dall' 11 gennaio 2019.

Nella medesima nota, l'Agenzia chiarisce che, al fine di poter prendere in considerazione le istanze di accesso al Fondo, è necessario che, prima della richiesta, il soggetto richiedente abbia preventivamente esplorato sia la disponibilità dell'Azienda farmaceutica a fornire gratuitamente il medicinale ai sensi del D.M. 7 settembre 2017, sia la possibilità di attingere a fondi aziendali o regionali dedicati ai trattamenti *off label* per le malattie rare o per condizioni particolarmente gravi prive di alternative terapeutiche.

L'Agenzia ricorda, infatti, che in caso di urgenza, le strutture ospedaliere possono decidere in maniera autonoma se avviare o meno percorsi di terapia *off label*, che i clinici ritengono essere adeguati, ricorrendo ad eventuali fondi ospedalieri o regionali dedicati alla copertura di tali regimi terapeutici: tali trattamenti non necessitano di

RISORSE FONDO FARMACI ORFANI

Anno di competenza risorse	Risorse allocate	Risorse utilizzate	Saldo fondo
2005	€ 49.366.558		€ 49.366.558
2006	€ 24.591.893	€ 1.557.363	€ 72.401.088
2007	€ 24.721.477	€ 3.609.205	€ 93.513.360
2008	€ 21.582.628	€ 6.022.158	€ 109.073.830
2009	€ 21.360.907	€ 47.016.232	€ 83.418.505
2010	€ 20.108.707	€ 16.790.044	€ 86.737.168
2011	€ 19.413.874	€ 52.861.921	€ 53.289.121
2012	€ 17.819.067	€ 1.204.701	€ 69.903.487
2013	€ 16.369.854	€ 572.194	€ 85.701.147
2014	€ 15.655.553	€ 88.685	€ 101.268.562
2015	€ 17.871.179	€ 14.632	€ 119.124.562
2016	€ 17.508.772	€ 503.839	€ 136.129.495
2017	€ 17.830.576	€ 6.721.937	€ 147.238.135
2018	€ 18.350.239	€ 5.265.360	€ 160.323.014
TOTALE	€ 284.201.045	€ 136.962.910	€ 160.323.014

TRE DOMANDE SULL'ACCESSO PRECOCE AL FARMACO

Paola Binetti, Componente della 12^a Commissione permanente (Igiene e Sanità)

Nel corso della sua attività Istituzionale, lei ha sempre dimostrato una particolare sensibilità e attenzione al mondo delle malattie rare e a tutte quelle patologie, particolarmente gravi, che pongono il paziente in pericolo di vita. Rispetto a queste, per i pazienti quanto è importante poter accedere a terapie non ancora commercializzate nel nostro Paese?

Nella Carta Costituzionale italiana (articolo 32) l'accesso alle terapie è considerato, in linea di massima, un diritto fondamentale che caratterizza l'intero Sistema sanitario nazionale. Di fatto assume particolare importanza quando a reclamarlo sono quei pazienti fragili, i cui bisogni assistenziali non sono ancora soddisfatti. E le persone che soffrono per una malattia rara rientrano in questa particolarissima classe di malati, per i quali spesso mancano anche farmaci ad hoc. Farmaci comunemente definiti come farmaci orfani. Il farmaco costituisce un elemento essenziale per la tutela della salute e in quanto tale va considerato parte integrante non solo del diritto fondamentale del singolo ma anche della comunità, vero e proprio interesse pubblico, soprattutto in relazione ai farmaci ad alto costo, sottoposti a valutazione da parte dell'agenzia regolatoria. Molti Paesi europei, nel corso del tempo, però hanno sentito la necessità di anticipare in qualche modo l'approvazione e la somministrazione di farmaci o trattamenti terapeutici anche prima che venisse completato l'iter necessario da parte delle autorità regolatorie, proprio per ovviare ai lunghi tempi di attesa, legati alle procedure di autorizzazione all'immissione del farmaco. In questo modo pazienti che non disponevano di altri farmaci specifici per la loro patologia, hanno avuto accesso a farmaci in via sperimentale o non ancora commercializzato. Per questi pazienti, che non avevano soluzioni alternative, questa possibilità ha avuto straordinari effetti positivi sul piano psicologico prima ancora che su quello fisico. Hanno percepito che il SSN non solo precludeva un loro diritto, ma anzi, dopo i primi accertamenti sulla eventuale pericolosità del farmaco, si mostrava disposto ad una interpretazione delle norme su misura per le loro esigenze, senza imporre ulteriori tempi di attesa.

Considerate le diverse normative di accesso precoce al farmaco (legge 648/96, c.d. "uso compassionevole" dal suo punto di vista ritiene che queste possano essere incrementate? Se sì, come?

È previsto il ricorso al cosiddetto "uso compassionevole" (D.M. 7 settembre 2017) per un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, in pazienti affetti da

autorizzazione preventiva da parte di AIFA. Va ricordato, che l'erogazione del Fondo ha natura di rimborso: in altri termini, ricevuta la documentazione giustificativa della spesa necessaria al trattamento del paziente, che deve essere anticipata dall'Assessorato regionale alla Sanità richiedente, l'AIFA provvede al rimborso delle fatture già pagate al fine della copertura economica della spesa.

Quindi il parere dell'Agenzia concerne esclusivamente il rimborso del costo sostenuto dall'Azienda ospedaliera o dalla Regione per il trattamento somministrato e, pertanto, un eventuale diniego non corrisponde ad un divieto generale di uso del regime terapeutico proposto, bensì ad un mancato rimborso da parte di AIFA, coerentemente con gli aspetti regolatori necessari per accedere al rimborso in base alla normativa vigente.

Il fondo 5% AIFA

Consistenza e utilizzo del fondo.

Come visto, sulla carta il Fondo 5% AIFA si pone come valido strumento normativo, attraverso il quale l'AIFA, in seguito a valutazione della documentazione presentata, contribuisce alla concretizzazione del diritto alla tutela della salute costituzionalmente previsto.

OSSFOR, nel 2017, ha costituito un momento di confronto e di studio sul tema degli Early Access Programmes (EAPs). Ciò che è emerso dallo studio, poi confermato dai dati contenuti nei Rapporti OsMed⁵ e nel Rapporto sui risultati 2018, è che il ricorso all'utilizzo del Fondo 5% pur essendo aumentato negli ultimi anni, rimane ancora parziale.

Infatti, secondo quanto riportato dall'Agenzia nel Rapporto sui risultati

malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche, o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa. Come è naturale il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o essere sottoposto a sperimentazione (Art. 83 comma 2 del Regolamento CE 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004). In base alla normativa vigente è prevista la possibilità di impiegare per malattie rare e tumori rari medicinali per i quali siano disponibili anche solo i risultati di studi clinici sperimentali di fase I che ne abbiano documentato l'attività e la sicurezza. In questi casi, la richiesta si fonda sul beneficio prevedibile in base al meccanismo d'azione e agli effetti farmacodinamici del medicinale. L'accesso al medicinale sperimentale prevede un parere favorevole da parte del Comitato Etico a cui afferisce il centro clinico che presenta la richiesta, previa conferma della disponibilità alla fornitura gratuita del farmaco da parte dell'azienda farmaceutica produttrice del medicinale. Il DM recepisce le linee guida dell'EMA sull'uso compassionevole dei medicinali "Guideline on Compassionate use of Medicinal Products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) n. 726/2004", come previsto sensi dell'art. 158 comma 10 del D.L. 219/2006.

Prima ancora che incrementata la normativa va applicata in modo veloce, non appena venga formulata la richiesta specifica per il singolo malato o per una classe di malati in condizioni analoghe. In genere si assiste a tre tipi di resistenze: lentezza dei clinici -a volte per mancanza di informazione adeguata- che hanno in cura il paziente ad attivare la pratica necessaria; lentezza del sistema in tutti i suoi passaggi intermedi, a garantire che al paziente il farmaco arrivi nel più breve tempo possibile; una burocrazia non sempre pensata e strutturata al servizio del paziente, ma ispirata a criteri di sicurezza o di rendicontazione economica che rendono irto di ostacoli un processo che dovrebbe essere fluido e funzionale.

Come si evince dai dati pubblicati dall'Agenzia nel Rapporto OsMed l'impiego del Fondo 5% è cresciuto negli anni. Ciò è conseguenza diretta di una maggiore conoscenza dell'esistenza di tale Fondo da parte dei clinici. Ritiene che una formazione su questi temi possa essere in qualche modo estesa? A questo proposito, ritiene che una diffusione di tali informazioni anche durante il percorso universitario possa essere utile?

La Legge n. 326 del 2003 ha istituito un Fondo nazionale presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in cui confluiscono il 5% delle spese annuali per attività di promozione delle aziende farmaceutiche. Il 50% delle risorse del fondo è destinato al SSN per l'uso di farmaci orfani, necessari per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie. Le richieste di accesso al fondo devono essere inoltrate, su base nominale per il singolo paziente, dai Centri di riferimento che hanno in cura gli stessi. La richiesta va corredata da una serie di informazioni, tra le quali la relazione clinica del paziente, la presenza di studi clinici in corso per quel determinato farmaco, il piano terapeutico e la presa in carico del paziente. Ricevuta la documentazione giustificativa della spesa necessaria al trattamento del paziente, anticipata dall'Assessorato regionale alla Sanità richiedente, l'AIFA provvede al rimborso delle fatture già pagate al fine della copertura economica della spesa.

È evidente quindi che senza una diffusa conoscenza di questa opportunità da parte dei medici che hanno in carico questi pazienti il meccanismo non può mettersi in moto. Ma al tempo stesso una analoga conoscenza deve essere condivisa anche a livello amministrativo, da parte degli Assessorati regionali, perché autorizzino e anticipino le risorse necessarie per le spese, nella certezza che poi l'AIFA le rimborserà loro. Si tratta di attivare processi di formazione-informazione coordinati ed efficaci per venire incontro alle necessità dei pazienti senza imporre loro altre e inutili sofferenze.

2018, l'Area Pre – Autorizzazione nelle cui funzioni rientrano il processo di analisi e valutazione delle richieste di accesso al Fondo 5%, ha registrato nel corso dell'anno 2018 un considerevole aumento delle richieste di accesso, con un incremento del 600% rispetto al 2017. Le istanze di accesso hanno riguardato 774 pazienti, rispetto alle 112 richieste pervenute nel 2017.

Il maggior numero di richieste è perve-

nuto nel secondo semestre del 2018 e l'accesso al fondo è stato richiesto per 576 pazienti.

Se si considerano retrospettivamente i dati contenuti nei Rapporti OsMed, in particolare quelli del periodo di tempo tra il 2012 e il 2018, i due anni che hanno registrato un maggiore accumulo di risorse presso il Fondo sono stati il 2012 e il 2016, con un ammontare totale di circa 32 milioni di euro.

5 Osservatorio sull'impiego dei medicinali.

Nel 2017 il valore del Fondo per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura in attesa della commercializzazione, ammontava a poco più di 17,8 milioni di euro, nel 2018 a poco più di 18,3 milioni di euro. Per quanto concerne l'impiego, nel corso del periodo di tempo considerato, si passa da 901.129 euro nel 2012 a 13.465.742 euro nel 2017⁶. Tali dati, risultano perfettamente sovrapponibili con quanto riportato nella Relazione di gestione 2018, pubblicata dall'Agenzia nel Bilancio Annuale, per quanto concerne le entrate del Fondo, mentre differiscono per ciò che concerne gli importi spesi. La discrasia tra le due fonti disponibili è, tuttavia, presumibilmente spiegabile in virtù dei diversi criteri di imputazione adottati. Si ritiene, pertanto, di prendere in considerazione i dati contenuti in Bilancio, in quanto certamente espressi secondo il criterio di competenza.

Ai fini di una corretta valutazione dei dati sopra citati, si riporta di seguito la tabella contenuta nella Relazione di gestione 2018, relativa al solo 50% del complessivo Fondo 5% destinato all'acquisto di farmaci orfani per malattia rara e farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

Come si evince dalla tabella, sin dall'esordio, la quota di Fondo 5% impiegata, è risultata sempre modesta ad esclusione degli anni 2009 – 2011, periodo di tempo nel quale, con molta probabilità, si sono concentrate liquidazioni di poste pregresse.

Il dato che, senza dubbio, appare maggiormente rilevante è il saldo positivo del Fondo che, al 2018, ammonta a 160.323.014 euro, pari al 56,4% del-

IL PUNTO DI VISTA DELLE ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI

dott.ssa Daniela Lauro, *Presidente Famiglie e SMA*

Con la Legge n. 326 del 2003 è stato istituito un Fondo nazionale presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in cui confluiscono il 5% delle spese annuali per attività di promozione delle aziende farmaceutiche.

Il 50% delle risorse di tale fondo è destinate all'impiego, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

Ritiene che, in via generale, le Associazioni Pazienti siano adeguatamente informate sull'esistenza di tale Fondo?

Le terapie compassionevoli sono state per lungo tempo alla ribalta durante la sventurata faccenda Stamina ma, in realtà, in generale c'è poca informazione sulle reali possibilità che offre questa legge e su quali siano le modalità di accesso al Fondo.

La vostra Associazione è informata sull'esistenza del Fondo e sulle modalità di accesso allo stesso? Se sì, come ha avuto accesso a tali informazioni?

La risposta è positiva: le informazioni ci arrivano attraverso i clinici che possono fare richieste di terapie non ancora commercializzate in Italia.

Come Associazione, avete ricevuto, in passato, domande sul tema da parte di pazienti o famiglie a voi associati?

Anche in questo caso, sì. Sottolineo, in particolare, che abbiamo seguito un paio di richieste relative alla possibilità di accedere alla terapia genica già approvata in America.

Avete avuto modo di discutere con clinici del Fondo e della possibilità di accesso? E in passato, vi siete mai trovati a gestire insieme ai clinici delle richieste di accesso al Fondo?

È una cosa che facciamo normalmente, con regolarità ma, almeno fino ad oggi, senza successo. Probabilmente le cause vanno ricercate nell'alto costo della terapia in oggetto e nel fatto che, in quel momento passato, mancava pure la convalida degli studi da parte dell'autorità europea.

le entrate. In altri termini una quota considerevole del Fondo rimane ancora inutilizzata.

Considerato il dettato normativo, che nulla riferisce in merito ad eventuali destinazioni alternative del Fondo in caso di avanzi, appare ragionevole ritenere che tale somma rimanga vincolata all'utilizzo previsto per legge e, dunque, disponibile per l'acquisto di farmaci orfani farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

Se le risorse, quindi, non sembra rischiare di andare "perse", la situazione che si è generata pone un interrogativo in termini di politica sanitaria: da una parte, infatti, si potrebbe ipotizzare che la quota inutilizzata derivi da

una sovrastima di bisogni, d'altra che il sottoutilizzo dipenda dall'esistenza di "barriere all'accesso".

Nel primo caso la tesi potrebbe trovare giustificazione nell'aumento, registratosi negli ultimi anni, delle terapie disponibili per i pazienti affetti da patologia rara e, di conseguenza, del numero di farmaci orfani immessi in commercio.

Tale ipotesi può ritenersi avvalorata se si considera che la lista di farmaci orfani disponibili sul territorio nazionale contiene 109 farmaci, rispetto ai 135 contenuti nella lista EMA⁷, risultando l'Italia uno dei Paesi europei con il più alto numero di molecole rimborsate dal settore pubblico.

Va peraltro verificato se il sottoutilizzo di quanto contenuto nel Fondo non di-

⁶ Fonte dati: Rapporto OSMED 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018.

⁷ L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale, anno 2018- Agenzia Italiana del Farmaco.

penda da “impedimenti” o, in generale, da farraginosità burocratica, la cui consistenza può essere approfondita sulla base delle esperienze accumulate sul tema da parte dei Centri di riferimento e dei clinici, che presentano per propri pazienti le istanze di accesso a tali risorse.

Il fondo 5% AIFA: criticità e proposte di soluzione

Sulla base dell'analisi normativa e dei dati pubblicati dall'Agenzia, si desume che il Fondo 5% istituito presso AIFA per l'impiego, a carico del SSN, di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, rimane un presidio fondamentale per la tutela della salute dei malati con patologie rare.

È possibile affermare che le istanze di accesso al Fondo sono aumentate nel corso degli anni e ciò è, senza dubbio, connesso ad una maggiore consapevolezza circa l'esistenza del Fondo stesso da parte dei clinici e dei pazienti.

Tuttavia, una quota rilevante delle risorse rimane inutilizzata, e questo rappresenta una evidente criticità.

Secondo quanto emerso dalle interviste che hanno coinvolto la Senatrice Binetti (Presidente dell'Intergruppo Parlamentare per le malattie rare), la dott.ssa Giuseppina Annicchiarico (Responsabile del Centro di Coordinamento Malattie Rare della Regione Puglia) e la Dott.ssa Daniela Lauro (Presidente dell'associazione pazienti Famiglie SMA) rimane insufficiente l'informazione sulle reali possibilità offerte dalla normativa. In particolare, secondo la Senatrice Binetti, le informazioni in merito al Fondo dovrebbero essere maggiormente condivise

anche a livello amministrativo, specificamente da parte degli Assessorati regionali, affinché autorizzino e anticipino le spese necessarie.

Infatti, una criticità rilevante è certamente quella legata al funzionamento del Fondo, ovvero al meccanismo del rimborso; quando si parla di farmaci orfani, infatti, è frequente che si tratti di farmaci ad alto costo; e tale costo, seppur temporaneamente, deve essere anticipato localmente/regionalmente, gravando sui budget delle aziende ospedaliere e delle regioni.

Nel contesto attuale di risorse scarse per la Sanità, esse non sempre sono “sufficienti” per far fronte alla spesa, nel senso che possono provocare sforamenti di budget penalizzanti, sebbene le somme siano successivamente rimborsate dall'Agenzia.

Una soluzione potrebbe essere il ripristino della fatturazione diretta da parte delle aziende titolari del farmaco direttamente all'AIFA: questa procedura presumibilmente comporterebbe una riduzione delle pratiche amministrative legate all'impiego del Fondo e di conseguenza dei tempi di accesso del paziente alla terapia.

Inoltre, una ulteriore criticità, sollevata in particolare dalla dott.ssa Annicchiarico, è quella relativa alla disuguaglianza di accesso ai trattamenti farmacologici che si creerebbe tra i pazienti con malattia rara residenti in regioni in equilibrio finanziario, che possono deliberare integrazioni ai LEA, e quelli residenti in regioni in piano di rientro, che non possono deliberare tali integrazioni.

La Senatrice Binetti sottolinea, inoltre, come sia necessaria una applicazione più veloce della norma. L'accesso precoce al farmaco da parte dei pazienti incontra, secondo la Senatrice, tre tipi di resistenze: la lentezza dei clinici

ad attivare la pratica necessaria, derivante a volte da una mancanza di informazione adeguata; la lentezza del sistema in tutti i suoi passaggi intermedi; e quella dovuta ad una burocrazia non sempre “pesata e strutturata” al servizio del paziente, ma ispirata a criteri di sicurezza o di rendicontazione economica che rendono irto di ostacoli un processo che dovrebbe essere, invece, fluido e funzionale.

Conclusioni

Per concludere, la normativa istituita nel 2003 contiene un valido e significativo strumento al servizio di clinici e pazienti, per consentire a questi ultimi di poter accedere a terapie non ancora commercializzate, che integra pienamente il diritto alla tutela della salute per come riportato dall'articolo 32 della nostra Costituzione, che, come sottolineato dalla Senatrice Binetti, ha avuto straordinari effetti positivi sul piano psicologico prima ancora che su quello fisico.

Sulla base delle analisi svolte e delle testimonianze raccolte, tale normativa non sembra necessitare di una sostanziale revisione, quanto di un maggiore sforzo di informazione in merito alle modalità di accesso, e di una maggiore fluidità nel procedimento; quest'ultima finalizzata in particolare a ridurre i tempi di attesa per i pazienti.

Al fine di avere concreta “coscienza” dell'impiego del Fondo, è lecito auspicare una maggiore e costante condivisione da parte dell'Agenzia del numero dei pazienti effettivamente trattati e delle relative risorse impiegate alla stregua di quanto la stessa effettua in relazione alle altre normative di accesso precoce, i cui dati sono continuamente pubblicati e aggiornati sul sito dell'Agenzia.

Italian Health Policy Brief

Anno IX - N° 4 - 2019

Direttore Responsabile

Stefano Del Missier

Direttore Editoriale

Walter Gatti

Direttore Editoriale Altis

Marcello Portesi

Editore



ALTIS Omnia Pharma Service S.r.l.

Segreteria di Redazione

Ilaria Molteni

Tel. +39 02 49538303

info@altis-ops.it

www.altis-ops.it

Comitato esperti

Achille Caputi
Claudio Cricelli
Roberto Labianca
Antonio Nicolucci
Francesco Ripa Di Meana
Carlo Signorelli
Ketty Vaccaro
Antonello Zangrandi

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. **Nota dell'Editore:** nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Aut. Trib. Milano 457/2012 - Numero di iscrizione al RoC 26499

Con il contributo non condizionante di Novartis