

PREMESSE E ISTANZE CONSEGUENTI REDATTE

DALLA COMMISSIONE REGIONALE FIBROSI CISTICA RIUNITASI IL 23 MAGGIO 2019

La fibrosi cistica (FC) è la malattia genetica, autosomica recessiva, a decorso potenzialmente fatale del mondo occidentale.

Dagli ultimi dati derivati dal Registro Italiano di Fibrosi Cistica (RIFC) l'incidenza della malattia è di 1 su 4.187 che si traduce in un numero totale di pazienti in Italia di 5.362 di cui in Sicilia 496 con una prevalenza in questa regione x 100.000 residenti del 9.8 calcolata su dati ISTAT, dato equivalente al Veneto.

Le mutazioni del gene della FC (oltre 2000 quelle finora conosciute anche se quelle presenti nella nostra popolazione sono un centinaio) codificano per un canale del cloro (CFTR) delle cellule di rivestimento dei vari organi. Per tale motivo la diagnosi si basa sul test che determina il cloro del sudore.

L'alterazione del canale induce un muco particolarmente denso che ostruisce le vie respiratorie, determinando infiammazione, infezioni ricorrenti polmonari con conseguenti alterazioni strutturali e funzionali e progressiva evoluzione verso la insufficienza respiratoria cronica che richiede in circa il 20% della popolazione adulta FC un inserimento in lista di attesa per trapianto polmonare.

Frequenti sono le complicanze della malattia polmonare, quali lo pneumotorace e l'emottisi massiva che richiedono interventi strumentali invasivi.

L'ostruzione del dotto pancreatico, comporta nell'85% dei casi una insufficienza digestiva pancreatico che necessita della assunzione ad ogni pasto di dosi crescenti, nel tempo, di estratto pancreatico per consentire una adeguata digestione e nutrizione. Quest'ultima influenza anche il decorso della malattia polmonare e per tale motivo quando il trattamento usuale non è sufficiente a mantenere un normale stato di nutrizione, è necessario ricorrere a tecniche di alimentazione artificiale, quale il sondino naso gastrico o tramite stomiogastrica per via endoscopica (PEG).

L'interessamento delle vie biliari comporta una epatopatia, che conduce a cirrosi nel 5% dei casi, e una colecistopatia.

La compromissione in oltre il 30% dei casi anche della componente endocrina del pancreas induce un diabete mellito che necessita di correzione insulinica.

Ne consegue, pertanto, il pesante e costoso carico di cure necessario quotidianamente sin dalla diagnosi consistente in: fluidificazione del muco mediante aerosol o farmaci mucolitici non convenzionali, quali il DNase, seguita da fisioterapia respiratoria; antibiotico terapia con trattamenti orali, endovena e di

mantenimento per via inalatoria: vitamine liposolubili per bilanciare quelle perdute inevitabilmente con le feci per l'insufficienza digestiva pancreatica; estratto pancreatico assunto ad ogni pasto per la correzione parziale della insufficienza digestiva; insulina per correggere il diabete; acidi biliari per la fluidificazione della bile nelle persone che sviluppano la malattia epatica e colecistica; presidi per l'effettuazione di tali cure, quali siringhe, deflussori, pompe d'infusione, soluzioni e apparecchiature per la fisioterapia, nonché mascherine per l'uso quotidiano al fine di evitare facili infezioni. Le riaccensioni infettive della malattia polmonare comportano periodiche ospedalizzazioni, la cui durata è influenzata dalla possibilità di potersi avvalere di una terapia domiciliare in atto prevalentemente a carico delle famiglie.

Il miglioramento della sopravvivenza media è stata ottenuta con l'utilizzo di questi farmaci tradizionali e ha comportato un aumento dell'età mediana che si traduce in un incremento della prevalenza di pazienti adulti (>18 anni) ormai superiore al 50% delle persone seguite nei Centri di cura per la Fibrosi Cistica.

Le mutazioni genetiche sono classificate in varie classi, secondo la possibilità che il canale non sia prodotto nel nucleo per mutazioni di "stop" della classe I; che il canale venga prodotto dalla cellula ma non riesca a oltrepassare il reticolo endoplasmico e raggiungere la superficie cellulare dove si esplica la sua funzione, come nelle mutazioni di classe II; che il canale raggiunga la superficie cellulare ma non riesca a funzionare per varie alterazioni, come nelle mutazioni classificate dalla III fino alla VI.

La conoscenza di queste classi di mutazioni ha permesso di focalizzare la ricerca su nuovi farmaci agenti in accordo al difetto prevalente di ciascuna mutazione. E' lecito attendersi un ulteriore miglioramento della sopravvivenza con l'introduzione di questi farmaci, soprattutto se avviati precocemente.

Dal 2015 sono disponibili per le mutazioni che consentono la presenza del canale del cloro sulla superficie cellulare (ma non funzionante) e che rappresentano il 2% della popolazione fibrocistica (mutazioni di gating) farmaci potenziatori, quale l'ivacaftor (Kalydeco), che normalizzando il funzionamento del CFTR, come indicato dal test del sudore, inducono un significativo miglioramento della funzione polmonare e modificano, pertanto, il quadro clinico della malattia e la prognosi.

La mutazione più frequente della popolazione affetta da Fibrosi Cistica è la f508del presente in omozigosi nel 21 % e in circa il 50% in eterozigosi. Per gli omozigoti è presente un farmaco ivacaftor/lumacaftor (Orkambi) ma solo per pazienti di età superiore ai 12 anni (per la Regione Sicilia, in File F, ex art. 8 l. 405/01). Per pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni il farmaco è in classe CNN in attesa di negoziazione con AIFA. Per pazienti portatori di f508del in associazione con mutazioni a

funzione residua di proteina é presente in CNN un altro farmaco tezacaftor/ivacaftor (Symkevi) che e' anche utilizzabile in pazienti f508del omozigoti che non rispondano al trattamento.

La legislazione vigente, sulla Fibrosi Cistica, è chiara ed unanime nel considerare tale patologia “di alto interesse sociale”, tant'è che la stessa riceve specifica tutela da una legge ordinaria dello Stato, L. 23 dicembre 1993, n. 548, la quale all'art 3 comma 1 espressamente prevede: “Obblighi delle regioni 1. Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano tramite le unità sanitarie locali provvedono a fornire gratuitamente il materiale medico, tecnico e farmaceutico necessario per l'aerosolterapia anche ultrasonica, l'ossigenoterapia, l'antibioticoterapia, la fisiochinesiterapia e la riabilitazione, la terapia nutrizionale enterale e parenterale e quanto altro ritenuto essenziale per la cura e la riabilitazione a domicilio dei malati di fibrosi cistica. I farmaci, i supplementi nutrizionali, i presidi sanitari e le apparecchiature di terapia e riabilitazione sono forniti ai pazienti direttamente dalle unità sanitarie locali di residenza su prescrizione di un centro di cui al comma 2. 2”.

Ancora, il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, 12 gennaio 2017 - “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502.” all'art. 54 statuisce: “Art. 54. Persone affette da fibrosi cistica - 1. Ai sensi dell'art. 3 della legge 23 dicembre 1993, n. 548, il Servizio sanitario nazionale garantisce l'erogazione, a titolo gratuito, delle prestazioni sanitarie, incluse nei livelli essenziali di assistenza, per la cura e la riabilitazione a domicilio dei malati di fibrosi cistica, ivi compresa la fornitura gratuita del materiale medico, tecnico e farmaceutico necessario”.

Ed è proprio sull'inclusione, o meno, nei livelli essenziali di assistenza, dei dispositivi e materiale medico, necessari ai pazienti su prescrizione dei centri di cura, che si è di recente espresso, in modo dirimente, il Ministero della Salute il quale, in base al combinato disposto dei predetti art. 54, comma 1, del D.P.C.M. 12/01/2017 e art. 3 della Legge 23 dicembre n. 548, con la nota DGPROGS 0003249-P-01/02/2019, ha chiarito: “Con specifico riferimento invece alla Fibrosi Cistica, si evidenzia che, in base alle previsioni di cui all'art. 54, comma 1, del DPCM 12/01/2017 recante “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art. 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502”, risultano inclusi nei livelli essenziali di assistenza (e non si configurano pertanto quali prestazioni extra-LEA) l'erogazione a titolo gratuito, delle prestazioni sanitarie, ivi compresa la fornitura gratuita del materiale medico, tecnico e farmaceutico necessario (ossia i farmaci

necessari secondo le indicazioni terapeutiche prescritte dai Centri di riferimento regionali a prescindere dalla fascia di rimborsabilità di appartenenza), come richiamati dall'art. 3 della Legge 23 dicembre n. 548, per la cura e la riabilitazione a domicilio dei malati di detta patologia.”

Alla luce delle su richiamate disposizioni di legge la Commissione ha focalizzato l'attenzione sulle seguenti criticità:

- 1) **Con riferimento ad Orkambi**, che è una combinazione di un correttore e un potenziatore del canale del cloro, farmaco potenzialmente in grado di influire in modo importante sul futuro della vita dei bambini, la Commissione rileva che in Sicilia, a differenza di quasi tutti i pazienti pediatrici, abitanti nelle altre regioni d'Italia, l'erogazione non è consentita per le fasce di età compresa tra 2 e 12 anni(classe CNN) con la conseguente compromissione del loro diritto alla salute costituzionalmente garantito e la negazione per gli stessi di una importante possibilità di bloccare il decorso della malattia. Lo stesso dicasi per la combinazione tezacaftor/ivacaftor (per la fascia di età > 12 anni)

Ciò in contrasto a quanto previsto dalla legge n. 548/93, dall'art. 54 dei LEA del 2007 e dalla nota ministeriale dell'1/02/2019.

- 2) Tale ultima nota supera la classe di appartenenza del farmaco in argomento in classe CNN (Classe Non Negoziato) ed afferma in modo inequivoco che i farmaci per la cura della Fibrosi Cistica rientrano nei LEA a prescindere dalla classe di appartenenza e devono essere dispensati dalle ASP. In alternativa potrebbe essere consentito di erogare il farmaco per questa fascia di età in File F dai centri prescrittori, così come avviene già per Orkambi in persone di età superiore ai 12 anni e per Kalydeco per bambini di età superiore a 2 anni.

In Italia, in alcune regioni (Campania, Puglia, Calabria, Piemonte, Friuli Venezia Giulia, Trentino Alto Adige, Veneto, Abruzzo, Molise) acquistano tali farmaci in CNN tramite le ASL; altre regioni acquistano tali farmaci tramite Aree Vaste (Toscana ed Emilia Romagna). Attualmente circa 30 pazienti in Italia hanno ricevuto terapia con Orkambi in CNN.

In riferimento alla fornitura di tali farmaci la Commissione rileva che i pazienti in ambito regionale che possano beneficiare concretamente dell'assunzione di tali farmaci sono un numero relativamente esiguo e, pertanto, fermo restando che neanche le ragioni economiche potrebbero legittimare la compromissione del diritto alla salute peraltro, nel caso, garantito da specifiche norme, è evidente,

come l'impatto economico dell'erogazione di tali farmaci sul Bilancio della Regione Sicilia, risulti essere di esigua portata. Tale considerazione è ancora più rilevante se i costi del farmaco sono posti a confronto con il grande impatto che il mancato utilizzo avrebbe in termini di salute e di decorso della malattia e con i futuri costi necessari per la cura di detti pazienti, in riferimento alla somministrazione di tutti i farmaci essenziali per la gestione della patologia, che potranno, grazie all'assunzione di questo e dei futuri farmaci correttori di nuova generazione, essere notevolmente ridotti, con grande sgravio sulle finanze pubbliche.

Poiché il mancato rispetto del quadro normativo di riferimento sulla tale questione non è ulteriormente accettabile, la Commissione avanza l'istanza di assumere sul punto in oggetto i provvedimenti di competenza, volti ad eliminare la disuguaglianza di trattamento dei bambini siciliani.

2) La legge 548/1993 e le successive circolari, come detto, prevedono che tutti i farmaci e i presidi siano erogati dalle ASP di appartenenza.

L'Assessorato della Salute della Regione Sicilia, tuttavia, ha dato indicazione, nel PTORS del 9 ottobre 2017, perché degli antibiotici inalatori, Aztreonam Lisina, Levofloxacin e Tobramicina(mg 170) in classe C siano dispensati solo da parte dei Centri FC siciliani e non da parte delle ASP come previsto dalla richiamata legge. Di fatto la nota ministeriale dell'1 febbraio 2019 sopra richiamata chiarisce tale punto e afferma che i farmaci della fibrosi cistica rientrano nei LEA, a prescindere dalla classe di appartenenza e devono essere dispensati dalle ASP.

Anche su tale aspetto, dunque, la Commissione avanza l'istanza perché vengano adottati gli opportuni provvedimenti volti a far sì che anche in Sicilia venga data piena e corretta attuazione alla L. n. 548/93 ed alle direttive ministeriali, evidenziando il notevole ed ingiustificato disagio che i pazienti e le loro famiglie sono costretti ad affrontare per poter reperire presso i Centri prescrittori i farmaci necessari alle cure da eseguire a domicilio, avuto riguardo alle distanze ed alle notorie difficoltà di collegamento tra i luoghi di residenza dei pazienti ed i Centri prescrittori .

Sul punto in oggetto la Commissione tiene anche ad evidenziare che è controproducente per il funzionamento di tali Centri la disposizione assessoriale, avuto riguardo al grande carico che essi affrontano già per l'espletamento del normale servizio di distribuzione dei farmaci.

3) Ripetute segnalazioni dei pazienti di non poche difficoltà riscontrate alla erogazione di antibiotici endovena per i quali vengono fatte, sempre contrariamente al disposto della normativa speciale per i malati di FC più volte richiamata, delle distinzioni in relazione alla classe di

appartenenza. La Commissione avanza l'istanza che vengano rispettate le già citate disposizioni di legge che eviterebbero tali disagi.

4) Uso di specialità non specifiche per via inalatoria.

Va sottolineato che dal 2017 in Italia sono disponibili specialità di colimicina, usualmente utilizzate per via iniettabile che tuttavia nella regione Sicilia vengono dispensate per aerosol senza nessuna informazione relativa al loro corretto sistema di inalazione.

Queste specialità non specifiche per la via inalatoria vengono oggi utilizzate molto spesso in luogo dei più idonei farmaci inalatori per il loro minore costo, esponendo tuttavia i pazienti ad una terapia non controllata e la cui efficacia e tollerabilità non è garantita

Le AIC dei nuovi farmaci inalatori oggi sono tutte relative alla combinazione farmaco e nebulizzatore

5) Ripetute segnalazioni di notevoli ed ingiustificabili ritardi da parte delle ASP nel fornire ai pazienti presidi assolutamente necessari il cui uso, anche quotidiano, è richiesto per le cure dei malati pediatrici e adulti. Trattasi, come detto, di ritardi eccessivi che compromettono la possibilità di eseguire le terapie a domicilio e spesso ricondotte alle lungaggini delle procedure di acquisto sul MEPA. Fermo restando che tali tempi sono ben noti, la Commissione suggerisce di dare l'indicazione di acquistare e tenere in deposito taluni presidi quali (mascherine, saturimetri, apparecchiature per aerosol, ecc..) che sono frequentemente richiesti e la cui necessità di utilizzo mal si concilia con i tempi necessari per gli acquisti.

La Commissione fa proprio quanto già fatto valere dal Centro FC di Bari e dalla LIFC regionale pugliese circa l'applicazione dell'art. 32 della Carta Costituzionale, che tutela "la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività", e della sentenza n. 282 della Corte Costituzionale del 2002 in base alla quale l'erogazione dei farmaci e presidi rappresenta una prestazione dovuta ai pazienti a prescindere dalla situazione economico/finanziaria delle Regioni di appartenenza.